Aus der Abteilung Präventive Gynäkologie
und Familienplanung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. A. König
der Frauenklinik der Universität Tübingen

# Epidemiologie und Diagnostik des Ovarialkarzinoms

## Klinische Untersuchungsergebnisse im Vergleich mit der Literatur

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
REINER BERND WOLFGANG SCHENK
aus Grötzingen

1983

Aus der Abteilung Präventive Gynäkologie
und Familienplanung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. A. König
der Frauenklinik der Universität Tübingen

# Epidemiologie und Diagnostik des Ovarialkarzinoms

## Klinische Untersuchungsergebnisse im Vergleich mit der Literatur

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
REINER BERND WOLFGANG SCHENK
aus Grötzingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. W. Frommhold |
| 1. Berichterstatter: | Professor Dr. R. Schrage |
| 2. Berichterstatter: | Privatdozent Dr. F. F. Bachmann |

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

M E I N E N  E L T E R N

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | Seite |
|---|---|
| E i n f ü h r u n g | 1 |
| 1. Einteilung der Ovarialtumoren | 1 |
| 2. Epidemiologie des Adenokarzinoms des Ovars | 3 |
| 2.1. Altersverteilung | 3 |
| 2.2. Geographie, Rasse, Religion | 4 |
| 2.3. Familienstand | 6 |
| 2.4. Beruf, sozialer Status | 7 |
| 2.5. Allgemeine Anamnese | 8 |
| 2.5.1. Virusinfekte | 9 |
| 2.5.2. Einnahme von Sexualhormonen | 11 |
| 2.5.3. Röntgen- und Radiumbestrahlungen | 12 |
| 2.5.4. Endometriose der Ovarien | 13 |
| 2.5.5. Ovarialzysten | 13 |
| 2.5.6. Adnexitis | 14 |
| 2.5.7. Gynäkologische Operationen | 14 |
| 2.5.8. Blutgruppe | 15 |
| 2.5.9. Gewicht und Ernährung | 16 |
| 2.5.10. Blutdruck | 17 |
| 2.5.11. Diabetes mellitus | 17 |
| 2.6. Zyklusanamnese | 18 |
| 2.6.1. Menarchenalter | 18 |
| 2.6.2. Menopausenalter | 18 |
| 2.6.3. Zeit zwischen Menopause und Diagnose | 20 |
| 2.6.4. Allgemeine Zyklusanamnese | 20 |
| 2.7. Geburten | 22 |
| 2.7.1. Anzahl der Geburten | 22 |
| 2.7.2. Fehlgeburten | 26 |
| 2.7.3. Sterilität | 26 |
| 2.7.4. Alter bei der ersten Geburt | 27 |
| 2.8. Familienanamnese mit Malignomen | 28 |

Seite

3. Klinische Befunde 30

3.1. Klinisches Stadium 30
3.2. Befragung und Inspektion 32
3.3. Laborbefunde 33
3.3.1. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 33
3.3.2. Blutbildveränderungen 34
3.3.3. Temperatur 34

4. Symptomatik beim Ovarialkarzinom 35

4.1. Symptome - Stadium 36

5. Diagnostik 39

5.1. Frühdiagnose 39
5.2. Erster Hinweis auf das Ovarialkarzinom 42

6. Verzögerung der Diagnose durch Patientin und Arzt 44

6.1. Symptomdauer bis zur Diagnose 44
6.2. Symptomdauer bis zum ersten Arztgang 44
6.3. Iatrogene fatale Pause 45
6.4. Symptomdauer - Stadium 46

7. Befunde bei früheren Untersuchungen und Operationen 47

7.1. Früherer gynäkologischer Befund 47
7.2. Frühere Laparotomie aus anderem Grund 48

F r a g e s t e l l u n g 53

M a t e r i a l und M e t h o d e 54

E r g e b n i s s e 55

I. Verteilung der Ovarialtumoren im Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen 55
II. Seltenere Malignome der Ovarien 55
III. Das Adenokarzinom des Ovars 58

Seite

1. Anamnestische Befunde 58

1.1. Soziologische Faktoren 58
1.1.1. Familienstand 58
1.1.2. Beruf, sozialer Status 58
1.1.3. Anteil an Ausländerinnen 58
1.2. Altersverteilung 58
1.3. Allgemeine Anamnese 61
1.3.1. Zwilling 61
1.3.2. Mumps in der Eigenanamnese 61
1.4. Spezielle Genitalanamnese 61
1.5. Zyklusanamnese 64
1.5.1. Menopausenalter 64
1.5.2. Menarchenalter 64
1.5.3. Zeitintervall: Menopause - Diagnosestellung 64
1.5.4. Zeitintervall: Menarche - Menopause 64
1.5.5. Zyklusintervall 69
1.5.6. Menstruationsdauer 69
1.5.7. Schmerzen bei der Periode 69
1.6. Geburten 69
1.6.1. Anzahl der Geburten 69
1.6.2. Anzahl der Fehlgeburten 69
1.6.3. Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft 70
1.6.4. Alter bei der ersten Heirat 70
1.7. Familienanamnese mit Malignomen 73

2. Klinische Befunde 75

2.1. Klinisches Stadium 75
2.2. Befragung und Inspektion 75
2.2.1. Appetitmangel 75
2.2.2. Schlafstörung 75
2.2.3. Stuhlgang 78
2.2.4. Miktionsbeschwerden 78
2.2.5. Kombination mehrerer Beschwerden 78

Seite

2.2.6. Aussehen der Patientinnen 78
2.2.7. Kräftezustand der Patientinnen 79
2.2.8. Krankheitsgefühl der Patientinnen 79
2.2.9. Hautturgor der Patientinnen 79
2.2.10. Vorzeitige Alterung 79
2.3. Klinische und laborchemische Befunde 81
2.3.1. Blutgruppe 81
2.3.2. Adipositas 81
2.3.3. Hypertonus 81
2.3.4. Diabetes mellitus 81
2.3.5. Serum-Cholesterin 84
2.3.6. Serum-Triglyzeride 84
2.3.7. Elektrolytverschiebungen 84
2.3.8. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 86
2.3.9. Hämoglobinkonzentration 86
2.3.10. Hämatokrit 86
2.3.11. Leukozyten 88
2.3.12. Kombination mehrerer Blutkörperchenwerte 88
2.3.13. Bakteriurie 88
2.3.14. Temperatur bei der stationären Aufnahme 89

3. Symptome beim Ovarialkarzinom 90

4. Diagnose und Behandlung der Ovarialkarzinome durch den ersten Arzt vor der Aufnahme in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen 94
4.1. Erster Hinweis auf das Ovarialkarzinom 94
4.2. Behandlung der Karzinom-Symptome 94

5. Erste Arztwahl und Verzögerung durch Patientin und Arzt 95

5.1. Konsultation erster Arzt 95
5.2. Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Arztgang 98
5.3. Iatrogene fatale Pause 98

Seite

6. Befunde bei früheren gynäkologischen Untersuchungen und Operationen aus anderem Grund 103

6.1. Früherer gynäkologischer Befund 103

6.2. Frühere Laparotomie aus anderem Grund 107

D i s k u s s i o n 112

Z u s a m m e n f a s s u n g 129

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s 133

# E i n f ü h r u n g

Laut Krebsregister Baden-Württemberg (BUNDESMINISTER FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT (15)) stand das Ovarialkarzinom bei den weiblichen Genitalkarzinomen 1977 an 3. Stelle der Häufigkeit und bei allen weiblichen Karzinomen hinter dem Mamma-, Magen-, Dickarm-, Zervix- und Korpuskarzinom an 5. Stelle der Häufigkeit. Die Häufigkeit des Zervixkarzinoms nahm ab, beim Korpus- und Ovarialkarzinom zu: nach SPECHTER (108) und ZINSER (143) betrug 1920-30 der Anteil der Ovarialkarzinome an allen gynäkologischen Karzinomen ca. 3-5%, 1960-70 6-10%, die Anteile des Kollumkarzinoms betrugen 1920-30 75-80% und 1960-70 40-45%. GAUSS (36) fand an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in den Jahren 1943-59 eher eine Abnahme der relativen Häufigkeit des Ovarialkarzinoms, insgesamt machten die Ovarialkarzinome hier 11,9% aller gynäkologischen Karzinome aus.

## 1. Einteilung der Ovarialtumoren

Die in der Literatur verwendete histologische Einteilung der malignen Ovarialtumoren ist nicht einheitlich. Allmählich setzt sich jedoch die von der FIGO 1964 und der WHO 1973 aufgestellte Klassifikation international durch:
1. epitheliale Ovarialtumoren (seröse, muzinöse, endometrioide und mesonephroide Tumoren, Brenner-Tumoren und gemischte epitheliale Tumoren), 2. Geschwülste aus Derivaten des sexuell differenzierten Gonadenmesenchyms (Granulosa-Stromazelltumoren, Androblastome, Gynandroblastome und unklassifizierbare Tumoren), 3. Lipid (Lipoid)-Zelltumoren, 4. Keimzelltumoren (Dysgerminom, embryonales Karzinom, Teratom u.a.), 5. Gonadoblastome und 6. unklassifizierbare Tumoren.

Nach ANNEGERS et al. (2), BENNINGTON et al. (6), BERG et al. (8), BERGLEITER (9), BJARNASON (12), ENGELER (26), FISHER et al. (30), GAUSS (36), GENTIL et al. (37),GRABER (40), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), HAYES et al. (48), JAMES et al. (56-57), KÄSER et al. (58), JOLY et al.(59),

KEPP et al. (60), KOLSTAD et al. (63), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), SCHENKER et al. (95-96), SCHULTZE et al. (101), SMITH et al. (104), SOMMERS et al. (107), STINGL (113), WEISS et al. (129), WEST (131), WOODRUFF (134), WYNDER et al. (140) und ZINSER (143) betrug der Anteil der epithelialen Ovarialkarzinome 70-90% aller malignen Ovarialtumoren; in dieser Gruppe entfiel der Hauptanteil auf die Zystadenokarzinome, das seröse Zystadenokarzinom war mit ca. 50% der häufigste maligne Ovarialtumor. Der Anteil der Granulosazelltumoren lag bei den genannten Autoren bei 3-5% (von 1,9% bis 11%), die übrigen malignen Ovarialtumoren machten insgesamt nur 2-10% aller Ovarialmalignome aus.

Die meisten epidemiologischen Studien unterscheiden nicht zwischen den einzelnen histologischen Typen, sondern betrachten alle epithelialen Ovarialkarzinome gemeinsam, wodurch nach FATHALLA (27), HEYDEN (51) und SOMMERS et al. (107) wegen der unterschiedlichen Ätiologie der einzelnen Typen epidemiologische Charakteristika nicht genügend herausgearbeitet werden können.

Im folgenden wird entsprechend der Fragestellung der vorliegenden Untersuchung nur auf die Literatur zum Adenokarzinom des Ovars eingegangen.

## 2. Epidemiologie des Adenokarzinoms des Ovars

### 2.1. Altersverteilung

Nach den meisten Studien kommt das Ovarialkarzinom am häufigsten zwischen dem 45. und 64. Lebenjahr vor, nach MOSSETTI et al. (77) waren 44% der Patientinnen zwischen 40 und 64 Jahren alt,nach SMITH et al. (104) 80% zwischen 40 und 70 Jahren, nach ENGELER (26) 30,5% 50-59 Jahre und 77% 40-69 Jahre, nach KOFLER (62) 63% 51-70 Jahre, mit einem Maximum bei 56-60 Jahren, nach SCHWEPPE et al. (103) 52,8% 51-65 Jahre, nach LAU et al. (70) 63% 46-65 Jahre und nach WYNDER et al. (140) waren 67% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom 40-59 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren. ARTNER et al. (5) und BERGLEITER (9) fanden die meisten Ovarialkarzinome im Alter von 61-70 Jahren (29% bzw. 39%). Das Durchschnittsalter lag bei 50-56 Jahren, nach JAMES et al. (57) in Uganda rund 10 Jahre früher, bei 44 Jahren. Bis zum 40. Lebensjahr war das epitheliale Ovarialkarzinom relativ selten, die Häufigkeit stieg danach sehr steil an und nach dem 70. Lebensjahr war es wieder relativ selten (ANNEGERS et al. (2), ANTHONY (3), BENNINGTON et al. (6),BERG et al. (8), BIEDERMANN (11), BOLIS et al. (14), DAY et al. (21), DOSHI et al. (22), (25), ENGELER (26), FATHALLA (27), FINE et al. (28), GAUSS (36), McGOWAN et al. (39), GRABER (40), GRAHAM (41), HAMBSCH et al. (46), HART et al. (47), HAYES et al. (48), HEYDEN (51), JAMES et al. (57), KÄSER et al. (58), JOLY et al. (59), KOFLER (62), KOLSTAD et al. (63), KURMAN et al. (67), LAU et al. (70), LI et al. (71), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), MUIR et al. (78), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PANDA et al. (82), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), ROSOL et al. (91), SCHENKER et al. (95-96), SCHMID (97), SCHULTZE et al. (101), SCHWEPPE et al. (103), SMITH et al. (104), SOICHET (105), SPECHTER (108), STADEL (110), STIKSA (112), STINGL (113), TOSNER et al. (119), WEST (131) und WYNDER et al. (140)).

LAU et al. (70), LINGEMAN (72) und MUIR et al. (78) fanden eine Senke in der Altersverteilung um die Menopause bei ca. 50-54 Jahren, wie sie auch beim Mammakarzinom beobachtet wird, ohne dieses Phänomen jedoch erklären zu können.

Das Inzidenzmaximum (Neuerkrankungen bezogen auf alle Lebenden einer Altersgruppe) lag nach BJARNASON (12), BUNDESMINISTER FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT (15), DE GRANDI et al. (44), HAYES et al. (48), KOLSTAD et al. (63), LINGEMAN (72), STADEL (110) und WEISS et al. (129-130) in den meisten Ländern bei 70-80 Jahren, in Japan schon bei 50 Jahren.

Nach GAUSS (36) lag der Altersgipfel für alle histologischen Typen bei 811 Patientinnen des Krankengutes aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen aus den Jahren 1920-59 zwischen 50 und 59 Jahren, das Durchschnittsalter bei 51,8 Jahren; in den Jahren 1920-29 lag der Altersgipfel noch zwischen 40 und 49 Jahren.

## 2.2. Geographie, Rasse, Religion

Nach ARTNER et al. (5), BERAL et al. (7), BERG et al. (8), BJARNASON (12), ENGELER (26), FATHALLA (27), FISHER et al. (30), GENTIL et al. (37), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), HAYES et al. (48), HEYDEN (51), KÄSER et al. (58), KEPP et al. (60), KOLSTAD et al. (63), LAU et al. (70), LI et al. (71), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), MUIR et al. (78), NEWHOUSE et al. (79), ROSOL et al. (91), RUSH et al. (92), SCHENKER et al. (95-96), SCHWEPPE et al. (103), SMITH et al. (104), SPECHTER (108), UICC (120-121), WATERHOUSE et al. (126), WEISS et al. (128), WOODRUFF (134), WYNDER et al. (139-140), YOUNG et al. (141) und ZINSER (143) bestand international ein leichter Inzidenzanstieg beim Ovarialkarzinom, vor allem in den Industrieländern Westeuropas und den USA, wobei die Inzidenz sehr schwankte, sowohl innerhalb

mancher Länder, als auch von Land zu Land. So betrug die Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen, pro Jahr) in Schweden und Dänemark 15,1, nach MUIR et al. (78) und WATERHOUSE et al. (126) der höchste Wert auf der Welt, in Südeuropa (Spanien) dagegen nur 3,6. In Japan betrug die Inzidenz nur 2,8. In Hamburg lag die Inzidenz bei 11,5, im Saarland bei 9,3. Generell war die Inzidenz in den Industrieländern höher als in den Entwicklungsländern.

Nach MUIR et al. (78) und WATERHOUSE et al. (126) war der Inzidenzanstieg im Lauf der Jahre in Ländern mit höherer Inzidenz (z.B. Europa und Nordamerika) niedriger als in Ländern mit niedriger Inzidenz (z.B. Japan).

Der Anstieg der Mortalität betrug nach diesen Autoren in vielen Ländern Westeuropas (z.B. Dänemark, Niederlande, England und Wales) ungefähr 1% pro Jahr. Nach MOSSETTI et al. (77), RUSH et al. (92), SCHENKER et al. (95-96) und WOODRUFF (134) hatte das Ovarialkarzinom in vielen Ländern (z.B. Israel und USA) die höchsten Todesraten unter den gynäkologischen Karzinomen.

Nach BERAL et al. (7), BERG et al. (8), DAY et al. (21), DOSHI et al. (22), (24), (25), FATHALLA (27), DE GRANDI et al. (44), KÄSER et al. (58), KOLSTAD et al. (63), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), MUIR et al. (78), PARKER et al. (84), SCHENKER et al. (95-96), SMITH et al. (104), SOICHET (105), STEWART et al. (111), WEST (131), WOODRUFF (134) und WYNDER et al. (140) gab es auch innerhalb der einzelnen Länder Inzidenzunterschiede, so erkrankten weiße Frauen in den USA häufiger am Ovarialkarzinom als Negerinnen und unter israelischen Frauen die in Westeuropa bzw. den USA geborenen häufiger als die in Afrika und Asien geborenen. Das Ovarialkarzinom hatte nach diesen Autoren in Japan eine geringe Inzidenz, Japanerinnen in den USA erkrankten häufiger. Auch in Bezug auf die Religion bestanden Unterschiede. So erkrankten Jüdinnen in den USA häufiger als Protestantinnen und

Protestantinnen häufiger als Katholikinnen.

Für viele dieser Autoren waren Rasse, Religion, unterschiedliche Ernährung, die die Hormonsynthese bzw. die Ovarialfunkton beeinflußt (WYNDER et al. (139-140)), und bis jetzt noch weitgehend unbekannte Umweltfaktoren (industrielle Karzinogene) entscheidende ätiologische Faktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms. Auch die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der einzelnen histologischen Typen wurde nach diesen Autoren entscheidend durch diese Faktoren beeinflußt.

BERAL et al. (7) begründeten die unterschiedliche Häufigkeit des Ovarialkarzinoms bei verschiedenen Rassen, religiösen Gruppen und Einwanderern mit der unterschiedlichen Familiengröße, d.h. Geburten- bzw. Schwangerschaftszahl in diesen Gruppen. Der eigentliche Risikofaktor war für BERAL et al. (7) nicht die Rassenzugehörigkeit oder die Religion, sondern die Familiengröße, der das Ovarialkarzinomrisiko umgekehrt proportional ist. Sie machten die Familiengröße für 4/5 der Ovarialkarzinom-Inzidenz verantwortlich und andere Faktoren wie die Umwelt nur für 1/5.

## 2.3. Familienstand

Nach BERAL et al. (7), DAY et al. (21), (24), (25), FATHALLA (27), FRAUMENI et al. (35), GAUSS (36), GRAHAM (41), GREENWALD (45), HEYDEN (51), JOLY et al. (59), LAU et al. (70), LINGEMAN (72), MUIR et al. (78), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PEARSE et al. (85), RUSH et al. (92), SOLOMON (106), STEWART et al. (111), THOMAS (117), WEISS et al. (129-130) und WEST (131) war der Anteil der Ledigen unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen (7,4-22%) höher als bei den Kontrollgruppen (altersentsprechende weibliche Bevölkerung, Patientinnen mit anderen gynäkologischen Erkrankungen); nach WYNDER et al. (140) waren bei einer Volkszählung 1960 in den USA 6% der weiblichen Bevölkerung

zwischen 30 und 74 Jahren ledig. Die Mortalität unter Ledigen lag nach den genannten Autoren höher als unter jemals Verheirateten. Nach GAUSS (36) war der Anteil an ledigen Patientinnen mit 34% sehr hoch, 7,2% der Patientinnen waren hier ledige Virgines.

Die Beziehung zwischen Familienstand und Ovarialkarzinom bestand nach HART et al. (47) und WEISS et al. (129-130) nur bei den epithelialen Malignomen und nicht bei den anderen histologischen Typen (s.S. 1). Unter den epithelialen wiederum hatten die endometrioiden Karzinome und die Clear cell Karzinome den höchsten Anteil an Ledigen.

JOLY et al. (59) fanden, daß verheiratete kinderlose Frauen ein höheres Risiko hatten an Ovarialkarzinom zu erkranken, als ledige kinderlose Frauen. Nicht der Familienstand 'ledig' an sich schien mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko einherzugehen, sondern die Anzahl der Geburten, die ja bei ledigen Frauen niedriger ist.

ENGELER (26), McGOWAN et al. (39), SCHENKER et al. (95), SCHMID (97) und WYNDER et al. (140) fanden keinen erhöhten Anteil an Ledigen bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Nach WYNDER et al. (140) waren lediglich mehr Ovarialkarzinom-Patientinnen geschieden und/oder lebten getrennt (15%), gegenüber 8% der Kontrollpatientinnen.

## 2.4. Beruf, sozialer Status

Nach BERAL et al. (7), DAY et al. (21), FATHALLA (27), GAUSS (36), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), JOLY et al. (59), SMITH et al. (104) und SOLOMON (106) kam das Ovarialkarzinom häufiger bei Frauen aus höheren sozialen Schichten vor, bzw. besassen die Patientinnen eine höhere Bildung als die Durchschnittsbevölkerung. Einige dieser Autoren führten diese Unterschiede auf eine bessere medizinische Überwachung der Frauen aus höheren sozialen Schichten zurück, andere machten

die geringere durchschnittliche Kinderzahl bei sozial besser gestellten Frauen für diese Unterschiede verantwortlich. WYNDER et al. (140) fanden bei den Patientinnen eine geringfügig bessere Ausbildung als bei der Kontrollgruppe, was sie auf den relativ hohen Anteil an Jüdinnen im Patientengut zurückführten.

ENGELER (26), GRAHAM et al. (43), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84) und WEST (131) stellten keine unterschiedliche Verteilung der sozialen Klassen bei den Patientinnen und den Kontrollgruppen fest.

## 2.5. Allgemeine Anamnese

In der allgemeinen Anamnese der Patientinnen fanden GAUSS (36),McGOWAN et al. (39), JOLY et al. (59), LAU et al. (70), DE PALO et al. (81), STIKSA (112), WEST (131) und WYNDER et al. (140) keine besondere Häufung einzelner Krankheiten, einschließlich endokriner Erkrankungen oder Operationen. Nach HYAMS et al. (55) und WEST (131) hatten die Ovarialkarzinom-Patientinnen auch nicht vermehrt Appendektomien in der Anamnese. Das von FATHALLA (27) erwähnte dreimal häufigere Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen bei Patientinnen mit Genitalkarzinomen (auch Ovarialkarzinomen) konnte von McGOWAN et al. (39), JOLY et al. (59), NEWHOUSE et al. (79), WEST (131) und WYNDER et al. (140) nicht bestätigt werden.

STINGL (113) fand eine auffällige Häufung von Leber- und Gallenleiden (28,2%), die von LAU et al. (70) nicht beobachtet werden konnte; sie fanden bei 14,4% der Patientinnen und bei 17,4% der Kontrollpersonen (altersentsprechende weibliche Bevölkerung) Leber- und Gallenleiden.

Nach ARTNER et al. (5) gaben von 153 Patientinnen 24,8% internistische, 1,3% psychiatrische, 3,3% neurologische und 35,9% chirurgische (Appendizitiden, Hernien, Strumen und

Mammatumoren) frühere Erkrankungen an.

GAUSS (36) fand bei 765 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mit Ovarialkarzinom eine dem allgemeinen Durchschnitt entsprechende Verteilung früherer Erkrankungen: 37,2% Infektionskrankheiten, 8,3% Herz- und Kreislauferkrankungen, 6,7% Geschlechtskrankheiten, 3,4% Blasen- und Nierenkrankheiten, 3,1% Tuberkulose und 1,7% Allergien. 34,9% der Patientinnen hatten keine nennenswerte frühere Erkrankung.

2.5.1. Virusinfekte

WEST (131) fand unter seinen Patientinnen signifikant weniger Frauen, die sich an eine früher durchgemachte Mumps- oder Röteln-Infektion erinnerten. WEST (131) sah hierfür zwei mögliche Gründe:

1. Mumps in der Kindheit schützt vor Ovarialkarzinom, oder
2. es gibt einen unbekannten Faktor, der einerseits die Resistenz gegen Mumps erhöht und andererseits die Resistenz gegenüber Ovarialkarzinom vermindert.

Auch nach NEWHOUSE et al. (79) hatten die Ovarialkarzinom-Patientinnen weniger Mumps (42,6% gegenüber 52,7 bzw. 53,3%), Masern (76,3% gegenüber 79,7 bzw. 86,7%), Röteln (30,3% gegenüber 33,7 bzw. 40,0%) oder Windpocken (50,3% gegenüber 54,3 bzw. 59,0%) als die Kontrollpersonen (altersentsprechende Klinikpatientinnen bzw. Patientinnen niedergelassener Ärzte). Das Ergebnis war für NEWHOUSE et al. (79) paradox, da den Mumpsviren nachgesagt wird, sie würden die Ovarialfunktion beeinträchtigen und die Fertilität vermindern. FATHALLA (27) berichtete über mehr Mumps bei infertilen Frauen (82,6%) als bei schwangeren Frauen (55,3%) und führte dies auf eine dauerhafte Schädigung der Ovarialfunktion durch eine Mumps-Oophoritis zurück.

McGOWAN et al. (39) fanden, daß Frauen, die um die Pubertät (12-18 Jahre) an Röteln erkrankt waren 3,9 mal häufiger an Ovarialkarzinom erkrankten als Frauen, die Röteln vor dem 12. Lebensjahr hatten. Eine ähnliche Beziehung stellten Sie bei Masern und Mumps fest. Die Röteln an sich waren für Sie kein Risikofaktor, sondern nur das Alter, in dem die Röteln-Infektion (bzw. Masern- oder Mumps-Infektion) durchgemacht wurde. Sie führten die Alteration der Ovarien auf eine mögliche Persistenz der Viren im Körper zurück.

LINGEMAN (72) fand bislang keine Hinweise für eine Virusgenese des Ovarialkarzinoms, schloß aber eine ätiologische Rolle von Viren, zumindest bei bestimmten histologischen Typen, nicht aus.

Die von NEWHOUSE et al. (79) und WEST (131) gefundene negative Beziehung zwischen Mumps, Masern, Windpocken und Röteln einerseits und Ovarialkarzinom andererseits führten BERAL et al. (7) auf die kleinere Familiengröße der Ovarialkarzinom-Patientinnen zurück, da Kinderkrankheiten in kleinen Familien seltener sind als in großen und da sich kinderlose Frauen seltener an ihre eigenen Kinderkrankheiten erinnern als Frauen mit eigenen Kindern.

DE PALO et al. (81) und WYNDER et al. (140) fanden weder ein vermindertes noch ein gehäuftes Auftreten von Mumps bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Nach WYNDER et al. (140) gaben 53% der Patientinnen klinisch manifesten Mumps an, es bestand kein Unterschied zur Kontrollgruppe (Patientinnen mit anderen gynäkologischen Erkrankungen). WYNDER et al. (140) schlossen jedoch eine Beziehung zwischen Mumps und Ovarialkarzinom nicht völlig aus.

Interessante Ergebnisse lieferte die Studie von MENCZER et al. (73) über Mumps bei 84 Ovarialkarzinom-Patientinnen. Sie fanden zwei Unterschiede zu den Kontrollpatientinnen:

1. Ovarialkarzinom-Patientinnen gaben weniger klinisch manifesten Mumps in der Anamnese an (35,7% gegenüber 46,4%); es ist jedoch anzunehmen, daß Ovarialkarzinom-Patientinnen eher vermehrt eine subklinische Mumpsinfektion durchgemacht hatten, da die serologisch bestimmten Infektionsraten bei Ovarialkarzinom-Patientinnen mit negativer und positiver Mumpsanamnese ähnlich waren: bei beiden Gruppen hatten 75% einen positiven Titer an Komplement-fixierenden Mumpsantikörpern.

2. Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten geringere persistierende Mumps-Antikörpertiter als die Kontrollpatientinnen.

MENCZER et al. (73) schlossen aus diesen Ergebnissen auf eine immunologische Inkompetenz bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom; dabei soll dem Mumpsvirus eine direkte ätiologische Rolle bei der Entstehung des Ovarialkarzinoms zufallen. Sie sehen das größte Risiko an Ovarialkarzinom zu erkranken bei Frauen, die in einem so frühen Alter mit Mumps infiziert wurden, in dem die Immuntoleranz zu einer persistierenden Infektion führte. Die von LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), NEWHOUSE et al. (79) und WEST (131) postulierte Schutzfunktion einer Mumpsinfektion vor Ovarialkarzinom sahen MENCZER et al. (73) durch die bei 75% der Patientinnen vorhandenen positiven Mumps-Antikörpertiter widerlegt.

### 2.5.2 Einnahme von Sexualhormonen

Die frühere Einnahme von Sexualhormonen, besonders von Östrogenen, wurde in der Literatur viel diskutiert. ANNEGERS et al. (1-2), BERGLEITER et al.(10), BOLIS et al. (14), (25), GAUSS (36), McGOWAN et al. (39), DE GRANDI et al. (44), LAU et al. (70), LI et al. (71), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), DE PALO et al. (81), THOMAS (117), WEST (131) und WYNDER et al. (140) fanden jedoch keine häufigere frühere Einnahme von Östrogenen und/oder anderen Sexualhormonen bei

den Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Nach HOOVER et al. (52-53) trat bei Patientinnen, die mit Diäthylstilböstrol behandelt worden waren, ein Ovarialkarzinom 30 mal häufiger auf, als zu erwarten gewesen wäre. Die Richtigkeit dieses Ergebnisses wurde jedoch von ANNEGERS et al. (1) angezweifelt. Auch THOMAS (117) berichtete über eine Studie, bei der nach Diäthylstilböstrol mehr Ovarialkarzinome auftraten. Außerdem berichtete THOMAS (117), daß nur bestimmte histologische Typen (endometrioide und mesonephroide Tumoren) gehäuft nach Behandlung von Menopausenbeschwerden mit 'exogenen Östrogenen' auftraten. STIKSA (112) forderte die laufende Überwachung von Patientinnen, die mit Hormonen behandelt werden. STADEL (110) stellte die These auf, daß eine Östrogentherapie in der Menopause durch Unterdrückung der Hypophysenhormone das Ovarialkarzinomrisiko senkt.

Die Häufigkeit einer früheren Hormoneinnahme wurde mit 5-22% der Ovarialkarzinom-Patientinnen angegeben.

Nach BERAL et al. (7), McGOWAN et al. (39), NEWHOUSE et al. (79), WOODRUFF (134) und ZAJICEK (142) war das Ovarialkarzinomrisiko nach Einnahme oraler Kontrazeptiva durch Verminderung der Gesamtzahl ovulatorischer Zyklen erniedrigt (s.a. 2.7.1.).

### 2.5.3. Röntgen- und Radiumbestrahlungen

Nach ANNEGERS et al. (2), (24), FATHALLA (27), GAUSS (36), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), LAU et al. (70), LI et al. (71), LINGEMAN (72), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), STINGL (113), WEST (131) und WYNDER et al. (140) traten Ovarialkarzinome nach früheren diagnostischen oder therapeutischen Röntgen- oder Radiumbestrahlungen nicht gehäuft auf. ENGELER (26) forderte hierzu jedoch Untersuchungen über längere Zeiträume, da nach seinen

Beobachtungen 77% der früher bestrahlten Ovarialkarzinom-Patientinnen erst mehr als 10 Jahre nach Röntgenkastration die Erkrankung entwickelten. HEYDEN (51) und STIKSA (112) berichteten über ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom nach Bestrahlungen.

Die Häufigkeit einer früheren Bestrahlung gaben ANNEGERS et al. (2), ENGELER (26), GAUSS (36), HEYDEN (51), LAU et al. (70), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), STIKSA (112) und STINGL (113) mit 0,9-10,3% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom an.

### 2.5.4. Endometriose der Ovarien

KURMAN et al. (67) berichteten über ein gehäuftes Auftreten von endometrioiden Ovarialkarzinomen nach Endometriose der Ovarien. Nach FATHALLA (27) und FINSTERWALDER et al. (29) kamen auch andere histologische Typen nach Endometriose gehäuft vor, was von LINGEMAN (72) und MOSSETTI et al. (77) nicht beobachtet wurde.

Die Häufigkeit einer Endometriose bei Ovarialkarzinom-Patientinnen wurde von KURMAN et al. (67), LINGEMAN (72) und MOSSETTI et al. (77) mit 3,0-7,6% angegeben.

### 2.5.5. Ovarialzysten

Nach McGOWAN et al. (39) traten bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen signifikant weniger frühere benigne Ovarialzysten (4,5%) auf als bei den Kontrollpatientinnen (13,5%), aber signifikant mehr Mammazysten (16,8% zu 7,7%). PARKER et al. (84) und WYNDER et al. (140) konnten dies nicht beobachten.

2.5.6. Adnexitis

Eine Adnexitis trat nach LAU et al. (70), STIKSA (112) und STINGL (113) mit 0,9%-9,4% bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen nicht häufiger auf als bei den Kontrollgruppen (Patientinnen mit anderen gynäkologischen Erkrankungen, altersentsprechende weibliche Bevölkerung): 3-11,4%. Auch ARTNER et al. (5) und WYNDER et al. (140) fanden kein gehäuftes Auftreten von früheren gutartigen Adnexerkrankungen.

2.5.7. Gynäkologische Operationen

ARTNER et al. (5), COUNSELLER et al. (19), ENGELER (26), FATHALLA (27), GAUSS (36), McGOWAN et al. (39), KOFLER (62), LAU et al. (70), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), SCHWEPPE et al. (103), STIKSA (112), STINGL (113) und WYNDER et al. (140) fanden bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom weder ein gehäuftes Auftreten von gynäkologischen Operationen in der Anamnese, einschließlich einer dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechenden Frequenz von früheren Hysterektomien unter Belassung mindestens eines Ovars (0-17%), noch ein gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt gehäuftes Auftreten von konservativ behandelten gynäkologischen Vorerkrankungen (13,7-40%).

ANNEGERS et al. (2) fanden bei den Patientinnen nur 5,2% frühere Hysterektomien und/oder einseitige Ovarektomien gegenüber 23% bei den Kontrollpatientinnen, woraus sie folgerten, daß eine Hysterektomie möglicherweise das Risiko eines nachfolgenden Ovarialkarzinoms vermindert. Auch nach McGOWAN et al. (39) hatten nur 1% der Ovarialkarzinom-Patientinnen früher eine Hysterektomie (chirurgische Menopause) gegenüber 28% der Kontrollgruppe (altersentsprechende weibliche Klinikpatientinnen).

Nach GREENWALD (45), PARKER et al. (84) und SCHULTZE et al. (101) hatten die Patientinnen mit Ovarialkarzinom relativ häufiger eine frühere gynäkologische Operation (13,8-20,6%).

Nach FINSTERWALDER et al. (29) hatten sogar 50% der Ovarialkarzinom-Patientinnen früher eine Hysterektomie, angesichts der kleinen Fallzahl (10 Patientinnen) von FINSTERWALDER et al. (29) ist diese Angabe jedoch mit Vorsicht zu betrachten, zumal sie in der Literatur von keinem anderen Autor bestätigt wurde.

2.5.8. Blutgruppe

HELMBOLD (49) fand in einer großen Statistik heraus, daß Frauen mit Blutgruppe A, speziell $A_1$, signifikant häufiger an einem Genitalkrebs erkrankten, besonders an einem Kollum- oder Ovarialkarzinom. Das relative Risiko für Frauen mit der Blutgruppe A im Vergleich zu Frauen mit der Blutgruppe O (Quotient aus dem Verhältnis A/O bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen und dem Verhältnis A/O bei der Kontrollgruppe (Patientinnen ohne Karzinom)) an einem Ovarialkarzinom zu erkranken betrug nach HELMBOLD (49) 1,17; für das Kollumkarzinom 1,27. Blutgruppe A hatten hier 46,9% der Ovarialkarzinom-Patientinnen, bei der Kontrollgruppe 43,4%. Die Blutgruppe O kam mit 35,5% seltener vor als bei der Kontrollgruppe (38,2%). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BARBER (5 A), BOLIS et al. (14), FATHALLA (27), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), MOSSETTI et al. (77), SPECHTER (108), WYNDER et al. (140) und ZUCCONI et al. (144).

Das Verhältnis A/O betrug bei den Patientinnen mit Ovarialkarzinom 1,02-1,41, bei den Kontrollpersonen 0,89-1,24.

HELMBOLD (49) führte die Häufung der Blutgruppe A bei Ovarialkarzinom-Patientinnen und bei Patientinnen mit Magenkarzinom auf einen besonderen Reichtum an spezifischen Blutgruppensubstanzen in den Geweben dieser Organe zurück. Zum Rhesussystem bestanden nach HELMBOLD (49) keine Beziehungen. Auch OSBORNE et al. (80) fanden, daß Patientinnen mit malignen und besonders mit benignen Ovarialtumoren häufiger die Blutgruppe A hatten. Sie untersuchten die Blutgruppenverteilung auch

gesondert nach dem histologischen Typ des Ovarialkarzinoms und fanden, daß die Blutgruppe A nur beim papillären Adenokarzinom häufiger vorkam. Das relative Risiko für Frauen mit der Blutgruppe A im Vergleich zu Frauen mit der Blutgruppe O (siehe oben) betrug hier für maligne Ovarialtumoren 1,19, für benigne 1,29 und für das papilläre Adenokarzinom 1,44. OSBORNE et al. (80) schlossen daraus, daß die Blutgruppe A mit prämalignen neoplastischen Prozessen in verschiedenen Organen assoziiert ist, die mukös sezernierende Elemente des glandulären Epithels enthalten, oder, wie SPECHTER (108) sagte, Frauen mit Blutgruppe A (insbesondere $A_1$, sowie mit dem Faktor $Le^a$) neigen häufiger zu präkanzerösen glandulären Veränderungen an den Ovarien.

Nach STIKSA (112) kam die Blutgruppe A (45%) und O (39%) bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom häufiger vor als bei der tschechoslowakischen Durchschnittsbevölkerung (A: 41%, O: 33%).

LAU et al. (70) fanden keine signifikanten Unterschiede zur Berliner Durchschnittsbevölkerung, Blutgruppe A (40,6%) kam etwas seltener und die Blutgruppe O (39,8%) etwas häufiger vor als bei den Kontrollpersonen (A: 42,2-44%, O: 35-36,6%).

### 2.5.9. Gewicht und Ernährung

KOLSTAD et al. (63), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77), NEWHOUSE et al. (79) und WEST (131) fanden eine dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechende Gewichtsverteilung unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen. Anders als beim Kollumkarzinom stellte Übergewicht hiernach beim Ovarialkarzinom keinen Risikofaktor dar. Auch ANNEGERS et al. (2), GRAHAM (41) und WYNDER et al. (140) fanden keine signifikanten Unterschiede.

ARMSTRONG et al. (4), GRABER (40), GREENWALD (45), und WYNDER et al. (136-137, 140) sahen einen Zusammenhang zwischen

Ovarialkarzinom-Inzidenz und Überernährung. Überernährung bedeutete hier nicht Übergewicht oder erhöhte Kalorienzufuhr per se, sondern hohe Fettzufuhr, z.B. erhöhte Zufuhr von Cholesterin und Triglyzeriden. Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen Ovarialkarzinom-Inzidenz und Fettzufuhr in den einzelnen Ländern. Dieselbe Beziehung bestand nach ARMSTRONG et al. (4) auch beim Mamma- und beim Korpuskarzinom, wobei hier häufig gleichzeitig Übergewicht vorkam.

Nach WYNDER et al. (140) ist Cholesterin der Schlüsselbaustein bei der Steroidsynthese, so daß eine entsprechend cholesterinreiche Diät möglicherweise auch einen Einfluß auf die Ovarialfunktion hat.

### 2.5.10. Blutdruck

Einen Blutdruck von mehr als 160/95 mmHg hatten nach WYNDER et al. (140) 8% der Ovarialkarzinom-Patientinngen und 14% der Kontrollpatientinnen, nach ENGELER (26) 19%, nach ANNEGERS et al. (2) 30% (35%) und nach LAU et al. (70) 49% (38%). 42% der Patientinnen hatten nach GRAHAM (41) einen Blutdruck von mehr als 140/90 mmHg. Nach ANNEGERS et al. (2) und WYNDER et al. (140) lag die Hypertonie-Häufigkeit unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen etwas niedriger als bei den Kontrollpersonen und nach LAU et al. (70) signifikant höher. SOICHET (105) berichtete über häufigere Hypertonie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den USA und niedrigeren Blutdruck bei Patientinnen in Israel, Japan und im Kongo. Nach ENGELER (26), GRAHAM (41) und LINGEMAN (72) stellte Hypertonie im Gegensatz zum Korpuskarzinom beim Ovarialkarzinom keinen Risikofaktor dar.

### 2.5.11. Diabetes mellitus

Nach ENGELER (26), GAUSS (36), GRAHAM (41), LINGEMAN (72) und NEWHOUSE et al. (79) hatten im Unterschied zum Korpuskarzinom, Ovarialkarzinom-Patientinnen nicht häufiger einen Diabetes mellitus als die Kontrollpersonen (altersentsprechende

weibliche Bevölkerung, Frauen mit anderen Erkrankungen, nach JOLY et al. (59), LAU et al. (70) und WYNDER et al. (140) sogar etwas seltener (nicht signifikant).

## 2.6. Zyklusanamnese

### 2.6.1. Menarchenalter

LAU et al. (70) verglichen das Menarchenalter der Ovarialkarzinom-Patientinnen und der Kontrollpersonen (altersentsprechende weibliche Durchschnittsbevölkerung) mit Standardwerten, sie fanden hierbei keine Unterschiede. 38,3% der Patientinnen und 36,2% der Kontrollpersonen hatten eine frühe Menarche, 38,3% (43,7%) eine normale und 23,4% (20,1%) eine späte Menarche. Nach BOLIS et al. (14) betrug das Menarchenalter bei 33% der Ovarialkarzinom-Patientinnen weniger als 13 Jahre, bei 49% 13-15 Jahre und bei 18% mehr als 15 Jahre. Ebenfalls ein normales Menarchenalter bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen, mit einem Durchschnittsalter bei der Menarche von 13-15 Jahren fanden McGOWAN et al. (39), GRAHAM (41), KOLSTAD et al. (63), MOSSETTI et al. (77), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), SCHMID (97), SCHULTZE et al. (101), STIKSA (112), WEST (131) und ZUCCONI et al. (144). WYNDER et al. (140) fanden bei den Patientinnen einen größeren Anteil mit früher Menarche: 41% waren 12 Jahre oder jünger, gegenüber 32% der Kontrollpatientinnen; der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Demgegenüber hatten die Patientinnen nach ENGELER (26) ihre Menarche erst relativ spät, 27% waren älter als 15 Jahre.

### 2.6.2. Menopausenalter

Die meisten Patientinnen mit Adenokarzinom des Ovars befanden sich bei Diagnosestellung in der Postmenopause: nach ARTNER et al. (5) 79%, BERGLEITER (9) 76%, BOLIS et al. (14) 70%, ENGELER (26) 68%, GAUSS (36) 61,5%, GRAHAM (41) 78%, LAU et al. (70) 98%, NEWHOUSE et al. (79) 61%, DE PALO et al.

(81) 55%, PARKER et al. (84) 58%, PEARSE et al. (85) 62%, SCHULTZE et al. (101) 66% und nach WYNDER et al. (140) 63%. Nach McGOWAN et al. (39) waren nur 48% gegenüber 70% der Kontrollpersonen (Patientinnen mit anderen Erkrankungen) nach der Menopause. Von den Ovarialkarzinom-Patientinnen dieser Studie hatten nur 1% eine chirurgische Menopause gegenüber 28% bei der Kontrollgruppe. Ein geringerer Anteil an künstlicher Menopause wurde auch von JOLY et al. (59) angegeben.

Das Menopausenalter betrug nach DE PALO et al. (81) bei 2,1% der Ovarialkarzinom-Patientinnen weniger als 40 Jahre, bei 7,2% 40-44 Jahre, bei 31,6% 45-49 Jahre, bei 52,6% 50-54 Jahre und bei 6,5% mehr als 54 Jahre. Nach WYNDER et al. (140) betrugen die entsprechenden Zahlen des Alters bei spontaner Menopause: weniger als 40 Jahre 10% gegenüber 4% bei den altersentsprechenden Kontrollpatientinnen, 40-44 Jahre 21% (14%), 45-49 Jahre 30% (42%), 50-54 Jahre 39% (35%), mehr als 54 Jahre 0% (5%).

Nach WYNDER et al. (140) hatten die Patientinnen, ebenso wie nach GRABER (40), ihre Menopause mit durchschnittlich 46,8 Jahren signifikant früher als die Kontrollpatientinnen (48,1 Jahre), was von ANNEGERS et al. (2), BERGLEITER (9), BOLIS et al. (14), McGOWAN et al. (39), KOLSTAD et al. (63), LAU et al. (70), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PEARSE et al. (85), STIKSA (112) und WEST (131) nicht bestätigt werden konnte.

Das Durchschnittsalter bei Menopause betrug nach ENGELER (26) 49,88 Jahre, LAU et al. (70) 47,62 (48,44) Jahre, NEWHOUSE et al. (79) 47,8 (48,9) Jahre, DE PALO et al. (81) 49,7 Jahre, PEARSE et al. (85) 47,9 Jahre, SCHMID (97) 49,44 Jahre, SCHULTZE et al. (101) 48,8 Jahre und nach WEST (131) 45,0 (46,4) Jahre, es unterschied sich nach diesen Autoren nicht von dem der Kontrollgruppen bzw. dem der Normalbevölkerung.

Die durchschnittliche Zeit zwischen Menarche und spontaner Menopause betrug nach PEARSE et al. (85) bei Ovarialkarzinom-Patientinnen 34,4 Jahre.

### 2.6.3. Zeit zwischen Menopause und Diagnose

Nach BERGLEITER (9) betrug die Zeit zwischen letzter Regelblutung und Diagnosestellung bei 10% 0-5 Jahre, bei 9% 6-10 Jahre, bei 17% 11-15 Jahre, bei 18% 16-20 Jahre und bei 23% mehr als 20 Jahre, 24% der Patientinnen waren vor der Menopause. Nach GAUSS (36) trat das Ovarialkarzinom bei 21,4% der Patientinnen 0-5 Jahre nach der letzten Regelblutung auf, bei 17,6% 6-10 Jahre, bei 16,4% 11-20 Jahre und bei 6,1% mehr als 20 Jahre danach, 38,5% der Patientinnen waren hier noch vor der Menopause.

GREENWALD (45) sah die meisten Ovarialkarzinome 5 und mehr Jahre nach der Menopause, was er auf eine relative Immundefizienz in diesem Lebensabschnitt zurückführte. Auch STADEL (110) sah eine zeitliche Beziehung zwischen Ovarialkarzinom und Menopause, die jedoch nicht geklärt sei. STIKSA (112) hingegen fand keine Beziehung zur Menopause, da 54% der Patientinnen mehr als 6 Jahre nach der Menopause waren.

SCHMID (97) fand bei 12 Patientinnen mit Postmenopausenblutungen, bei denen ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde, ein durchschnittliches Intervall zur Menopause von 11,17 Jahren, 5 Patientinnen hatten die Blutung 1-5 Jahre nach der Menopause, die übrigen 7 Patientinnen bis zu 30 Jahre und noch länger danach.

### 2.6.4. Allgemeine Zyklusanamnese

BOLIS et al. (14), McGOWAN et al. (39), LAU et al. (70), NEWHOUSE et al. (79), PEARSE et al. (85), SCHMID (97), SCHULTZE et al. (101), STIKSA (112) und WYNDER et al. (140) fanden keine Auffälligkeiten beim Zyklusintervall und bei

der Menstruationsdauer der Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Der Anteil an Patientinnen mit unregelmäßigen Zyklen entsprach dem bei den Kontrollgruppen: nach ENGELER (26) 13%, LAU et al. (70) 7,4% (2,0%), NEWHOUSE et al. (79) 4-11%, STIKSA (112) 5% (2%) und nach WYNDER et al. (140) 10% (7%).

Das Zyklusintervall betrug nach McGOWAN et al. (39) durchschnittlich 28,1 Tage, nach SCHULTZE et al. (101) bei der Mehrzahl der Patientinnen 28 Tage und nach NEWHOUSE et al. (79) bei 90% der Patientinnen 21-30 Tage.

Nach SCHMID (97) hatten von 973 Patientinnen mit Postmenopausenblutungen 12 (1,23%) ein Ovarialkarzinom, die alle regelmäßige Perioden hatten.

Lediglich GREENWALD (45) fand abnormale Menstruationen bei 30-40% der Ovarialkarzinom-Patientinnen.

Die Menstruationsdauer betrug nach McGOWAN et al. (39) durchschnittlich 4,9 Tage und nach SCHULTZE et al. (101) 3-4 Tage. WYNDER et al. (140) fanden jedoch bei 40% der Patientinnen (gegenüber 30% bei der Kontrollgruppe) eine besonders zur Menopause hin verstärkte Mensesblutung; ebenso GRABER (40). Außerdem stellten WYNDER et al. (140) bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen einen Trend zu Postmenopausenblutungen fest, der allerdings nicht signifikant war (5% gegenüber 2% bei der Kontrollgruppe). Nach STIKSA (112) gaben 15% der Ovarialkarzinom-Patientinnen Blutungsanomalien in der Anamnese an, aber nur 4% der Kontrollgruppe. STIKSA (112) forderte daher eine Überwachung bei den Patientinnen mit Blutungsanomalien.

Nach WYNDER et al. (140) klagten 52% der Ovarialkarzinom-Patientinnen (gegenüber 35% der Kontrollpatientinnen) neben verstärkten Mensesblutungen über Dysmenorrhoe; der Unterschied war signifikant. Ebenso klagten nach MOSSETTI et al. (77), MUIR et al. (78) und WEST (131) mehr Patientinnen über Dysmenorrhoe, ohne daß der Unterschied jedoch

signifikant gewesen wäre. Diese größere Häufigkeit von Dysmenorrhoe bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen konnte von ENGELER (26), McGOWAN et al. (39), GRABER (40), LAU et al. (70), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PEARSE et al. (85) und STINGL (113) nicht beobachtet werden. Nach McGOWAN et al. (39) klagten jedoch 42% der Patientinnen über Reizbarkeit und Krankheitsgefühl während der Menstruation, gegenüber 29% der Kontrollpatientinnen.

## 2.7. Geburten

### 2.7.1. Anzahl der Geburten

ANNEGERS et al. (2), BERAL et al. (7), DAY et al. (21), (24), (25), ENGELER (26), FATHALLA (27), GAUSS (36), McGOWAN et al. (39), GRABER (40), GRAHAM (41), HEYDEN (51), JOLY et al. (59), LINGEMAN (72), MOSETTI et al. (77), NEWHOUSE et al. (79), PEARSE et al. (85), RUSH et al. (92), SOICHET (105), SOLOMON (106), SPECHTER (108), STEWART et al. (111), STIKSA (112), WEISS et al. (130), WOODRUFF (134) und ZAJICEK (142) fanden unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen einen höheren Anteil an Nulliparae, eine geringere Kinderzahl, weniger Schwangerschaften, bzw. eine höhere Infertilitätsrate. WYNDER et al. (140) konnten diese Ergebnisse nicht beobachten, von 132 verheirateten Patientinnen mit Ovarialkarzinom hatten hier nur 11% keine Schwangerschaft, gegenüber 16% der Kontrollpatientinnen. WYNDER et al. (140) führten die unterschiedlichen Ergebnisse darauf zurück, daß viele Studien alle histologischen Typen, d.h. auch nicht-epitheliale, gemeinsam untersuchten und nur unzureichende Kontrollgruppen hatten. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede fand WEST (131), bei dem jedoch die Geburtenzahl und die Familiengröße bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen geringer war als bei der Kontrollgruppe. Auch nach KOLSTAD et al. (63) war zwar die Infertilitätsrate und/oder der Anteil an Nulliparae bei den Patientinnen höher, bzw. die Geburtenzahl niedriger, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. SCHENKER et al. (95) fanden unter 387 verheirateten israelischen Frauen mit Ovarialkarzinom

nur 14,6% kinderlose, gegenüber 21,5% in der Kontrollgruppe, auch die Infertilitätsrate war nicht erhöht.

Ein Teil obiger Autoren betrachtete Nulliparität bzw. niedrige Geburtenzahlen als den wichtigsten Risikofaktor für das Ovarialkarzinom überhaupt.

GAUSS (36) sah einen Zusammenhang zwischen Ovarialkarzinom-Häufigkeit und Nulliparität bei jüngeren Patientinnen, nicht jedoch bei mehr als 25 Jahre verheirateten. FRAUMENI et al. (35) fanden bei Nonnen eine erhöhte Ovarialkarzinom-Inzidenz.

WOODRUFF (134) sah eine strenge Korrelation zwischen Anzahl der Ovulationen im gesamten Leben und Ovarialkarzinomrisiko. Bei jeder Ovulation wird das Oberflächenepithel des Ovars verletzt; diese Verletzung könnte nach WOODRUFF (134) möglicherweise über eine Zystenbildung Ausgangspunkt einer Neoplasie werden. Je mehr Ovulationen, desto höher demzufolge das Ovarialkarzinomrisiko. Die geringere Ovarialkarzinom-Häufigkeit bei Frauen mit vielen Schwangerschaften bzw. Geburten und bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen (z.B. Stein-Leventhal-Syndrom) unterstützt diese These; bei Patientinnen, die orale Kontrazeptiva benutzten, bestand ebenfalls ein geringeres Ovarialkarzinomrisiko (BERAL et al. (7), DAY et al. (21), McGOWAN et al. (39), NEWHOUSE et al. (79), WEISS et al. (130) und ZAJICEK (142)). Nach BERAL et al. (7) würde diese These auch die relative Seltenheit von Ovarialkarzinomen in den Entwicklungsländern und in Ländern ohne Geburtenkontrolle erklären, wo die durchschnittliche Kinderzahl höher liegt als in den Industrieländern.

JOLY et al. (59) postulierten einen unbekannten Faktor, möglicherweise gonadalen Ursprungs, der sowohl eine geringe Fertilität, als auch ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bewirkt.

STONE et al. (114) nahmen einen angeborenen Defekt im Ovarialgewebe an, der zu ovarieller Dysfunktion, Sterilität und einem erhöhten Neoplasierisiko führt.

Das relative Risiko an Ovarialkarzinom zu erkranken war nach JOLY et al. (59) der Gesamtzahl an Schwangerschaften umgekehrt proportional, mit einem Maximum bei O Schwangerschaften; 82,3% der Patientinnen, verglichen mit 74% der Kontrollgruppe (Patientinnen mit nicht-neoplastischen Erkrankungen), hatten kleinere Familien als ihre Mütter.

Nach ANNEGERS et al. (2), ARTNER et al. (5), BOLIS et al. (14), DOSHI et al. (22), ENGELER (26), FINE et al. (28), GAUSS (36), McGOWAN et al. (39), GRAHAM (41), HART et al. (47), JOLY et al. (59), KOLSTAD et al. (63), LAU et al. (70), NEWHOUSE et al. (79), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), SCHENKER et al. (95), SCHMID (97), SCHULTZE et al. (101), SPECHTER (108), STIKSA (112), STONE et al. (114), TIMM (118), WYNDER et al. (140) und ZUCCONI et al. (144) schwankte der Anteil an Nulliparae zwischen 11,4 und 45,5% (gegenüber 11,7-32,9% bei den Kontrollgruppen.

Die Anzahl der Geburten bzw. Schwangerschaften bei Ovarialkarzinom-Patientinnen entsprechend der Literaturangaben ist in der Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1 Anzahl der Geburten bzw. Schwangerschaften bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Literaturübersicht)

| | | N | 0 (%) | 1-2 (%) | über 2 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| BOLIS et al. (14): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 350 | 33 | 53 | 14 |
| McGOWAN et al. (39): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 144 | 31 | 38 | 32 |
| | Vergleichskollektiv | 135 | 17 | 47 | 36 |
| JOLY et al. (59): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 399 | 31,4 | 36,4 | 31,4 |
| | Vergleichskollektiv | 395 | 22,5 | 29,9 | 47,6 |
| NEWHOUSE et al. (79): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 300 | 40,3 | 43,3 | 16,3 |
| | Vergleichskollektiv a | 300 | 11,7 | 54,6 | 33,6 |
| | Vergleichskollektiv b | 300 | 21,3 | 45,4 | 33,3 |
| DE PALO et al. (81): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 256 | 33,2 | 37,8 | 28,8 |
| PARKER et al. (84): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 262 | 27 | 62 | 11 |
| SCHENKER et al. (95): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 418 | 22,0 | 45,2 | 32,3 |
| | weibliche Bevölkerung | | 32,9 | 38,3 | 32,8 |
| WYNDER et al. (140): | Ovarialkarzinom-Patientinnen | 132 | 11 | 50 | 39 |
| | Vergleichskollektiv | 266 | 16 | 47 | 36 |

Die durchschnittliche Kinderzahl betrug nach McGOWAN et al. (39) 1,56 (bei der Kontrollgruppe 2,25), nach LAU et al. (70) 1,26 (1,35), nach NEWHOUSE et al. (79)1,25 (2,17; 2,12), nach SCHMID (97) 1,33 und nach WEST (131) 1,9 (2,2).

Das relative Ovarialkarzinomrisiko für Nulliparae gegenüber Patientinnen mit 3(5) und mehr Geburten betrug nach McGOWAN et al. (39) 2,13 und nach JOLY et al. (59) 2,42. Frauen, die jemals in ihrem Leben schwanger waren, hatten nach NEWHOUSE et al. (79) nur ein Ovarialkarzinomrisiko von 0,25 gegenüber niemals Schwangeren, nach WEISS et al. (130) betrug dieses Risiko 0,5.

### 2.7.2. Fehlgeburten

Nach GAUSS (36), GRAHAM (41), JOLY et al. (59), LAU et al. (70), NEWHOUSE et al. (79) und PARKER et al. (84) betrug der Anteil an Patientinnen mit Fehlgeburten 7,3-28%, er lag damit im allgemeinen bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen zwar etwas höher als bei den Kontrollgruppen, der Unterschied war jedoch nur nach STEWART et al. (111) signifikant. Gleichzeitig waren hier weniger Patientinnen jemals schwanger und hatten weniger mehr als 4 Schwangerschaften. Nach WYNDER et al. (140) hatten 43% der Patientinnen einen Abort, jedoch nicht signifikant mehr als bei den Kontrollpatientinnen (34%). Die durchschnittliche Abortrate gab WEST (131) mit 0,27 (0,50) und SCHMID (97) mit 0,33 an.

### 2.7.3. Sterilität

Nach JOLY et al. (59) und McGOWAN et al. (39) hatten mehr Ovarialkarzinom-Patientinnen (22,9% bzw. 43%) Schwierigkeiten schwanger zu werden, als Kontrollpatientinnen (16,2% bzw. 23%), s.a. 2.7.1.. Keine Unterschiede zu den Kontrollpatientinnen fanden sich bei der Anzahl an Tot- und Fehlgeburten: 1,6% und 13,3% (JOLY et al. (59)).

## 2.7.4. Alter bei der ersten Geburt

Nach DAY et al. (21), FATHALLA (27), McGOWAN et al. (39), JOLY et al. (59), LINGEMAN (72), MUIR et al. (78) und STEWART et al. (111) stieg das Ovarialkarzinomrisiko mit zunehmendem Alter bei der ersten Heirat und bei der ersten Schwangerschaft bzw. Geburt und somit geringerer Gesamtzahl an Schwangerschaften bzw. Geburten. DAY et al. (21) gehen davon aus, daß ein großes Intervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft insgesamt mehr Schwangerschaften bedeutet und damit ein geringeres Risiko besteht, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Nach McGOWAN et al. (39) waren 53% der Patientinnen bei ihrer ersten Schwangerschaft 25 Jahre und älter, gegenüber 40% der Kontrollpersonen, das Alter beim ersten Geschlechtsverkehr zeigte jedoch keine Unterschiede; McGOWAN et al. (39) sehen darin größere Konzeptionsschwierigkeiten bei Ovarialkarzinom-Patientinnen.

WYNDER et al. (140) konnten diesen Zusammenhang zwischen Ovarialkarzinomrisiko und Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft, Alter bei der ersten Heirat (Tab. 2) und Alter bei der ersten Schwangerschaft bzw. Geburt nicht bestätigen, ebenso nicht BERAL et al. (7), MOSSETTI et al. (77) und NEWHOUSE et al. (79).

Nach JOLY et al. (59) waren die Ovarialkarzinom-Patientinnen durchschnittlich 18,0 Jahre verheiratet, nicht anders als die Kontrollpatientinnen.

Tab. 2 Alter bei der ersten Heirat (nach WYNDER et al. (140))

| | N | Alter (Jahre) unter 17 (%) | 17-19 (%) | 20-24 (%) | 25-29 (%) | 30-34 (%) | 35-39 (%) | über 39 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. mit Ov.-Ca | 132 | 3 | 19 | 48 | 18 | 7 | 3 | 2 |
| Vergleichs-kollektiv | 266 | 4 | 18 | 44 | 21 | 6 | 5 | 2 |

## 2.8. Familienanamnese mit Malignomen

Nach BOLIS et al. (14), (24), ENGELER (26), FATHALLA (27), FRAUMENI et al. (34-35), GAUSS (36), GREENWALD (45), HAYES et al. (48), KÄSER et al. (58), LI et al. (71), LINGEMAN (72), MOSSETTI et al. (77) und SCHENKER et al. (95) gab es keine eindeutige genetische Disposition zum Ovarialkarzinom, insbesondere keinen Mendel-Erbgang (DAY et al. (21)). Einige dieser Autoren berichteten über einzelne Familien, in denen bei mehreren Mitgliedern Malignome der Ovarien vorkamen, auch gehäuft in Verbindung mit Mammakarzinomen, ebenso über eine gewisse Häufung von zum Teil bestimmten histologischen Typen von Ovarialmalignomen beim autosomal-dominant vererbten Peutz-Jeghers-Syndrom, dem hereditären Basalzellnävus-Syndrom und bei gonadaler Dysgenesie.

Nach COUNSELLER et al. (19), GAUSS (36), KOLSTAD et al. (63), LAU et al. (70), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), STIKSA (112) und STINGL (113) kamen bei 12,6-43,2% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Malignome in der Familienanamnese vor, signifikant häufer (43,2%, gegenüber 12%) jedoch nur nach PEARSE et al. (85), wobei jedoch Verwandtschaftsgrad und Sitz der Karzinome nicht näher differenziert wurden.

Nach McGOWAN et al. (39) traten mehr Karzinome der weiblichen reproduktiven Organe auf (9%, gegenüber 1,3% in der Kontrollgruppe), die Häufigkeit von Ovarial-, Mamma- und Zervixkarzinomenin der Familienanamnese unterschied sich jedoch nicht. ENGELER (26) fand in den Familien von 568 Ovarialkarzinom-Patientinnen in 1,4% ein Ovarial-, in 3,3% ein Mamma-, in 1,8% ein Korpus- und in 0,3% ein Kollumkarzinom.

Keine Unterschiede zu den Kontrollgruppen stellten KOLSTAD et al. (63), LAU et al. (70), LI et al. (71), RUSH et al. (92), STIKSA (112) und WYNDER et al. (140) fest.

Bei Ovarialkarzinom-Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen kamen nach GAUSS (36) bei 20% Malignome in der Familienanamnese vor.

Eine signifikante Häufung von Malignomen in den Familien der Patientinnen mit Ovarialkarzinom fand sich in der Literatur nicht, ausgenommen die obengenannten Fallberichte.

FATHALLA (27) erwähnte eine Studie an 1038 Zwillingen, von denen 31 an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren, aber nur bei einer Patientin erkrankte auch die Zwillingsschester an einem Karzinom, jedoch in einem anderen Organ.

## 3. Klinische Befunde

### 3.1. Klinisches Stadium

Die in der Literatur verwendeten Stadieneinteilungen stammen von:

1. Helsel 1946
2. Munnell und Taylor 1949
3. FIGO 1964, modifiziert 1971 und 1975.

Nach ARTNER et al. (5), BERG et al. (8), BOLIS et al. (14), CASTANO-ALMENDRAL et al. (16), DAY et al. (21), ENGELER (26), FISHER et al. (30), GAUSS (36), GENTIL et al. (37), McGOWAN et al. (38-39), GRABER (40), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), HEYDEN (51), KÄSER et al. (58), KEPP et al. (60), KOLSTAD et al. (63), KOTTMEIER (64), KURMAN et al. (67), MOSSETTI et al. (77), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), POPKIN (87), RUSH et al. (92), SCHENKER et al. (95-96), SMITH et al. (104), SOLOMON (106), SOMMERS et al. (107), STIKSA (112), TIMM (118), WOODRUFF (134) und YOUNG et al. (141) waren 50-80% der Ovarialkarzinome bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Häufigkeit einzelner Stadien schwankte nach den einzelnen Autoren beträchtlich, auch wenn die gleiche Stadieneinteilung verwendet wurde (Tabelle 3).

Die Aszites-Häufigkeit wurde mit 30-60% aller Patientinnen angegeben, wobei Aszites in den fortgeschrittenen Stadien häufiger auftrat. Nach ARTNER et al. (5) hatten 14% der Patientinnen im Stadium I (FIGO 1964) Aszites, 16% im Stadium II, 65% im Stadium III und 90% der Patientinnen im Stadium IV; insgesamt hatten hier 45% Aszites.

Tab. 3 Stadieneinteilung beim Ovarialkarzinom
(Literaturübersicht)

| Stadium | FIGO | | | Munnell/ Taylor | Helsel | gesamt | GAUSS (36) | ARTNER et al. (5) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1964 | 1971 | 1975 | 1949 | 1946 | | UFK Tbg. | (FIGO 1964) |
| I gesamt | 10-27 | 12-28 | 16-26 | 24 | 12-13 | 10-28 | 21,6 | 25 |
| a | 14-21 | 14 | 16 | | | | | 19 |
| b | 2- 6 | 3- 8 | 6 | | | | | 6 |
| c | 2- 4 | 1- 6 | 3 | | | | | - |
| II gesamt | 7-36 | 11-24 | 15-20 | 6 | 9-17 | 6-36 | 27,5 | 20 |
| a | 1- 5 | 0- 7 | 6 | | | | | 3 |
| b | 6-31 | 11-17 | 9 | | | | | 17 |
| III | 12-48 | 45-58 | 26-50 | 13 | 9-36 | 9-58 | 12,8 | 43 |
| IV | 7-57 | 3-13 | 14-27 | 57 | 34-70 | 3-70 | 38,1 | 12 |
| spezielle Kategorie | - | - | 0- 8 | - | - | 0- 8 | - | - |
| III und IV | 43-69 | 58-61 | 54-80 | 70 | 70-79 | 43-80 | 50,9 | 55 |
| Aszites | 31-45 | 54 | 42-60 | 30 | 36 | 30-60 | - | 45 |

3.2. Befragung und Inspektion

Unter den unspezifischen, seltenen Befindensstörungen beim Ovarialkarzinom fand sich nach GREENWALD (45), SCHULTZE et al. (101) und STINGL (113) der Appetitmangel bei 5-14% der Patientinnen, nach ENGELER (26) bei 27% und nach SPECHTER (108) bei 5% der Patientinnen im Stadium I.

Ebenso unspezifisch und selten waren nach ENGELER (26) und STINGL (113) Müdigkeit und Schlafstörungen bei 5-18% der Patientinnen festzustellen.

Durch Druck des Tumors auf die Nachbarorgane klagten die Ovarialkarzinom-Patientinnen nach ENGELER (26), GAUSS (36), GRABER (40), GREENWALD (45), HAMBSCH et al. (46), HEYDEN (51), MÖBIUS (76), SCHENKER et al. (95-96), SCHULTZE et al. (101), SPECHTER (108), STINGL (113), TIMM (118), WEST (131) und YOUNG et al. (141) relativ häufig über Darmsymptome wie Obstipation oder Diarrhoe und Miktionsbeschwerden. Diese Störungen waren ebenfalls sehr unspezifisch und wurden auch von "gesunden" Frauen häufig angegeben. Die Häufigkeit von Defäkationsbeschwerden schwankte nach diesen Autoren zwischen 1-32%, wobei häufiger eine Obstipation, z.B. nach STINGL (113) bei 23% der Patientinnen, als eine Diarrhoe, nach STINGL (113) in 9%, auftrat. Die Häufigkeit der Miktionsbeschwerden schwankte in der Literatur zwischen 1% nach SCHENKER et al. (96) und 37,5% nach ENGELER (26). Als frühe Zeichen waren diese Störungen jedoch nicht zu verwerten, da der Tumor meistens schon eine beträchtliche Größe hatte, bzw. schon in die Nachbarorgane eingewachsen war.

Auch Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes wie Schwäche, Ermüdung, Erschöpfung und Kachexie traten nach GRABER (40) und GRENNWALD (45) in der Regel erst sehr spät auf.

GAUSS (36) beurteilte den Allgemeinzustand der Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach Gewicht, Aussehen, Kräftezustand,

subjektivem Krankheitsgefühl und dem Zustand der Haut und fand, daß 19,7% der Patientinnen "gesund" waren, 23,4% sich in einem Übergangszustand zum Kranksein befanden, 52,2% krank und 4,7% der Patientinnen schwerkrank waren. Rückschlüsse auf das Ausbreitungsstadium des Ovarialkarzinoms aus dem Allgemeinzustand ließen sich nach GAUSS (36) nicht ziehen, immerhin fühlten sich im Stadium IV noch 13,3% der Patientinnen "gesund" und im Stadium I bereits 41,7% krank. 1,7% der Patientinnen litten hier an Kräfteverfall.

### 3.3. Laborbefunde

SOICHET (105) stellte bei Ovarialkarzinom-Patientinnen erhöhte Exkretionsraten für unverestertes Cholesterin fest, bei Patientinnen mit benignen Ovarialtumoren lagen die Werte an der unteren Normgrenze. McGOWAN (38) fand bei der Untersuchung von Peritonealflüssigkeit bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom signifikant erhöhte Cholersterinwerte bei fortgeschrittenem Tumor, im Gegensatz zu Normalpersonen. Von 12 in der Peritonealflüssigkeit bestimmten biochemischen Parametern fand McGOWAN (38) folgende 9 Werte signifikant erhöht: Kalzium, anorganisches Phosphat, Harnstoff, Cholesterin, Gesamtprotein, Gesamtbilirubin, LDH und GOT. Normale Werte fand er für Glukose, Albumin und alkalische Phosphatase. Diese Werte waren jedoch erst beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erhöht, d.h., wenn der Tumor die Organgrenzen überschritten hatte. Anwendung könnten diese Bestimmungen nach McGOWAN (38) bei der Differentialdiagnose benigner oder maligner Ovarialtumor, bzw. bei der Therapieüberwachung finden.

#### 3.3.1. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

ENGELER (26) fand bei 92% der Ovarialkarzinom-Patientinnen eine erhöhte BSG (nach der 1. Stunde mehr als 10 mmHg). Nach STIKSA (112) hatten 10% der Patientinnen eine normale BSG (12 mmHg und weniger), 42,8% eine leicht erhöhte

(13-30 mmHg) und 47,1% eine hohe BSG (31 mmHg und mehr). Die BSG ist zwar eine relativ unspezifische Reaktion, beim Ovarialkarzinom aber häufig erhöht. Während STIKSA (112) eine hohe BSG in Stadium I gleichhäfig beobachtete wie in fortgeschrittenen Stadien, war nach ENGELEP (26) und HAMBSCH et al. (46) die BSG vor allem in fortgeschrittenen Stadien erhöht, spielte also im Gegensatz zu STIKSA (112) bei der Frühdiagnose keine Rolle.

### 3.3.2. Blutbildveränderungen

Nach GRABER (40), HAMBSCH et al. (46) und STIKSA (112) trat eine Anämie beim Ovarialkarzinom erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Nach STIKSA (112) hatten 35% der Patientinnen weniger als 4 Millionen Erythrozyten, 31,6% waren in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Hämoglobinkonzentration betrug nach TIMM (118) bei 28,4% der Patientinnen 70% und weniger, bei 36,5% 71-80% und bei 35,1% 80% und mehr.

Auch die Leukozytenzahlen veränderten sich nach HAMBSCH et al. (46), wenn überhaupt, erst im fortgeschrittenen Stadium des Ovarialkarzinoms. STIKSA (112) und WEST (131) beobachteten keine Unterschiede im weißen Blutbild: 3,7% der Patientinnen hatten nach STIKSA (112) weniger als 4 000 Leukozyten und 11,3% mehr als 10 000.

### 3.3.3. Temperatur

Nach GAUSS (36), HAMBSCH et al. (46), SCHENKER et al. (95-96), SCHULTZE et al. (101) und STINGL (113) hatten 1-4,6% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom Fieber. GAUSS (36) berichtete, daß Fieber in 58% der Fälle zur Erfassung des Ovarialkarzinoms in Stadium I oder II führte, die relative Seltenheit von Fieber (1,9% der Patientinnen) mindert den Wert dieser Feststellung.

## 4. Symptomatik beim Ovarialkarzinom

Symptome traten nach ARTNER et al. (5), BERGLEITER (9), CASTANO-ALMENDRAL et al. (16), DOSHI et al. (22), ENGELER (26),FINE et al. (28), FISHER et al. (30), GRABER (40), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), HAMBSCH et al. (46), HEYDEN(51), KÄSER et al. (58), KEPP et al. (60), MÖBIUS (76), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), SCHENKER et al. (95-96), SCHULTZE et al. (101), STIKSA (112), STINGL (113), TIMM (118), WEST (131) und YOUNG et al. (141) beim Ovarialkarzinom erst sehr spät auf und waren zudem sehr unspezifisch. Frühsymptome gab es nach KÄSER et al. (58) und KEPP et al. (60) beim Ovarialkarzinom nicht.

Als häufigste Symptome bestanden nach diesen Autoren Schmerzen verschiedener Lokalisationen bei 30-86% der Patientinnen und Zunahme des Leibesumfangs bei 18-78%, meist verursacht durch Aszites (30-60%). In abnehmender Häufigkeit folgten Gewichtsabnahme bei 19-44%, Blutungsanomalien bei 10-33%, Druck auf Blase und Darm bei 5-35%, Ödeme an den unteren Extremitäten bei 0-7% und Fluor bei 1-11% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Andere, zumeist uncharakteristische Symptome maligner Tumoren waren selten.

Nach Angaben von GREENWALD (45), PARKER et al. (84) und SCHENKER et al. (95) waren 30% der Patientinnen bei Diagnosestellung asymptomatisch. ENGELER (26), GAUSS (36), KÄSER et al. (58), MÖBIUS (76), PEARSE et al. (85) und STIKSA (112) fanden nur bei 0-7% keine Symptome.

Die Häufigkeit einzelner Symptome in 3 Studien aus Tübingen (GAUSS (36)), Zürich (ENGELER (26)) und aus den USA (PEARSE (85)) zeigt Tabelle 4.

Leibesvergrößerung als einziges Symptom hatten nach GAUSS (36) 7,2% der Patientinnen, nur Schmerzen 7,1% und nur Blutungsanomalien 2,9%. Die Symptomenkombination Schmerzen-

Leibesvergrößerung-Gewichtsabnahme gaben nach GAUSS (36) 14,3% und die Kombination Schmerzen-Leibesvergrößerung-Blutungsanomalien 4,7% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom an.

Tab. 4 Häufigkeit einzelner Symptome beim Ovarialkarzinom (Literaturübersicht)

| | GAUSS (36) | ENGELER (26) | PEARSE et al. (85) |
|---|---|---|---|
| Symptom N= | 722 | 568 | 262 |
| | (%) | (%) | (%) |
| Schmerzen | 70,9 | 86 | 50,6 |
| Leibesvergrößerung | 64,8 | 78 | 62,9 |
| Druck auf Blase und Darm | | | 35,2 |
| Gewichtsabnahme | 38,9 | 44 | 24,2 |
| Blutungsanomalien | 26,5 | 16 | 24,5 |
| ohne Symptome | 0,1 | 2 | 2,3 |

## 4.1. Symptome - Stadium

SPECHTER (108) berichtete über die Häufigkeit einzelner Symptome bei 156 Patientinnen mit Ovarialkarzinom Stadium Ia oder Ib. 34% hatten Schmerzen, 27% eine Leibesvergrößerung, 21,5% Blutungsanomalien, 3% Fluor, 1,5% eine Gewichtsabnahme und 5% seltene Symptome. Symptomlos waren hier nur 7% der Patientinnen in Stadium I. Auch PEARSE et al. (85) fanden im Frühstadium dieselbe Symptomverteilung wie im Gesamtkollektiv, nur kamen die Symptome etwas seltener vor: Leibesvergrößerung bei 41,2% (62,9% im Gesamtkollektiv), Schmerzen bei 22,4% (50,6%) und Blutungsanomalien bei 15,8% (24,5%).

Obwohl sich die meisten Autoren darüber einig waren, daß Symptome beim Ovarialkarzinom erst sehr spät auftreten, fand sich in der Literatur keine Abhängigkeit des Symptom-

spektrums vom Stadium, die Symptomhäufigkeit war in den Frühstadien jedoch etwas geringer. Das Ovarialkarzinom hatte also dieselbe Symptomatik im Stadium I wie im Stadium IV. GRABER (40) und STIKSA (112) sehen als Ursache unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten verschiedener histologischer Typen, d.h., bei gleicher Symptomdauer hat der eine Typ bereits Stadium IV erreicht, der andere erst Stadium I (s.a. 7.1.).

HART et al. (47) untersuchten Patientinnen mit muzinösem Zystadenokarzinom und muzinösen "Borderline"-Tumoren im Stadium I; sie fanden bei 47% bzw. 30% Schmerzen, Leibesvergrößerung bei 39% bzw. 50%, Blutungsanomalien bei 17% bzw. 15% und Aszites bei 2,6% bzw. 2,1%.

Die Häufigkeit einzelner Symptome in Abhängigkeit vom Stadium zeigte nach GAUSS (36) lediglich geringe Unterschiede (Tab. 5). Auffallend war nur die abnehmende Häufigkeit von Blutungsanomalien, was GAUSS (36) darauf zurückführte, daß Frauen mit Blutungsanomalien schneller den Arzt aufsuchten und dadurch das Ovarialkarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde. Ansonsten zeigte nur die Gewichtabnahme eine gewisse Beziehung zur Tumorgröße, bzw. zum Stadium.

STIKSA (112) fand bei 59% aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom 'typisch gynäkologische' Symptome (pathologische Blutungen, hypogastrische Schmerzen, Miktionsbeschwerden), im Stadium I machten sie 81% und im Stadium II-IV 54% der Symptome in diesen Stadien aus.

Die gynäkologischen Symptome standen also in den früheren Stadien im Vordergrund des Symptomspektrums.

Auffallend war nach SCHENKER et al. (96), daß bei 9% aller Patientinnen ein akutes Abdomen auftrat, aber bei 19,8% der Patientinnen im Stadium I.

Aszites wurde nach ARTNER et al. (5), SCHENKER et al. (95-96) und SMITH et al. (104) häufiger erst in späteren Stadien beobachtet (s.a. 3.1.).

Tab. 5 Symptomhäufigkeit in Bezug auf das Stadium beim Ovarialkarzinom (nach GAUSS (36))

| Stadium: | I | II | III | IV |
|---|---|---|---|---|
| Symptom | % | % | % | % |
| Schmerzen | 62 | 62 | 75 | 73 |
| Leibesvergrößerung | 57 | 60 | 59 | 66 |
| Gewichtsabnahme | 22 | 35 | 47 | 44 |
| Blutungsanomalien | 36 | 28 | 19 | 17 |
| Fluor | 6 | 10 | 8 | 12 |
| seltene | 18 | 16 | 16 | 33 |

## 5. Diagnostik

### 5.1. Frühdiagnose

Nach ARTNER et al. (5), BERGLEITER et al. (9-10), BOLANDGRAY et al. (13), BUNDESMINISTER FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT (15), CASTANO-ALMENDRAL et al. (16), CIMBER (18), DARMON et al. (20), DAY et al. (21), ENGELER (26), FINE et al. (28), FORBES et al. (31), FOX (32), GAUSS (36), GENTIL et al. (37), McGOWAN (38), GRABER (40), DE GRANDI et al. (44), GREENWALD (45), HAMBSCH et al. (46), HELMLE (50), KÄSER et al. (58), KEPP et al. (60), KNAUF et al. (61), KOLSTAD et al. (63), KURMAN et al. (68-69), LINGEMAN (72), MÖBIUS (76), MOSSETTI et al. (77), DE PALO et al. (81), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), PIVER et al. (86), POPKIN (87), RIEMANN (90), RUSH et al. (92), SCHAUDE (94), SCHMID (97), SCHRAGE (98-99), SCHULTZE et al. (101), SPECHTER (108), STIKSA (112), SVANBERG et al. (116), (123), WOLF et al. (133), WOODRUFF (134), YOUNG et al. (141) und ZINSER et al. (143) ist eine gezielte Frühdiagnose beim Ovarialkarzinom, wie es sie zum Teil bei anderen Genitalkarzinomen der Frau gibt, bis heute praktisch nicht möglich; so existieren auch keine geeigneten Screening-Methoden, die sich für eine breite Anwendung im Rahmen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen eignen würden. Auch läßt sich keine Risikogruppe definieren, die einer gezielten Überwachung zugeführt werden könnte. Durch ihre ungünstige anatomische Lage wachsen die Ovarialkarzinome lange Zeit unbemerkt, die Symptome sind stets Spät- oder Spätestsymptome (s.a. 4.), so daß auch heute noch die Mehrzahl der Ovarialkarzinome, fast unverändert in den letzten Jahrzehnten, erst im Spätstadium diagnostiziert und einer Therapie zugeführt werden (s.a. 3.1.). Dies drückt sich in den sehr geringen 5-Jahres-Überlebensraten beim Ovarialkarzinom aus, außerdem nimmt das Ovarialkarzinom heute in vielen Mortalitätsstatistiken die Spitzenposition unter den gynäkologischen Karzinomen ein.

Nach Meinung vieler oben zitierter Autoren kann derzeit nur versucht werden durch eine gründliche klinische Untersuchung und eine Indikationsstellung zur Laparotomie bei jedem suspektem Adnexbefund, der sich nicht innerhalb kurzer Zeit wieder zurückbildet, Ovarialkarzinome möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren.

Im folgenden sollen die von obigen Autoren vorgeschlagenen Maßnahmen zur Verbesserung der Früherkennungsergebnisse beim Ovarialkarzinom kurz umrissen werden:

a) Zytologische Untersuchungen

Durch eine Douglas-Punktion und zytologische Untersuchung der so gewonnenen Peritonealflüssigkeit bei 1149 asymptomatischen Patientinnen konnten GRAHAM et al. (42) bei 24 Patientinnen maligne Zellen finden. 2 Patientinnen hatten ein mikroinvasives Ovarialkarzinom, 20 Patientinnen einen "Borderline"-Tumor und bei 2 Patientinnen fand sich nichts. Diese Methode wurde auch von einigen anderen obengenannten Autoren vorgeschlagen, sie eignet sich jedoch nicht als Mass-Screening-Verfahren. Einige Autoren wiesen auch darauf hin, daß hierbei positive Ergebnisse erst bei fortgeschrittenem Karzinom zu erwarten sind, außerdem kann durch ein negatives Ergebnis ein Ovarialkarzinom nicht ausgeschlossen werden. Die Rate an falsch-negativen Ergebnissen beträgt ca. 12%, an falsch-positiven ca. 5% (GENTIL et al. (37), SPECHTER (108)). Die zytologische Untersuchung von Vaginal-Smear bzw. Zervix-Abstrichen nach Papanicolaou brachte beim Ovarialkarzinom nur selten positive Ergebnisse und meistens erst in späten Stadien. Nach PARKER et al. (84) hatten nur 11% der Ovarialkarzinom-Patientinnen Pap. III-V.

b) Biochemische Untersuchungen

Auch hier hat sich nach oben zitierten Autoren bisher keine Bestimmung gefunden, die zur Anwendung als Mass-Screening-Methode bei der Frühdiagnose des Ovarialkarzinoms

geeignet wäre. Die zu bestimmenden Parameter sind unspezifisch, nicht zuverlässig verändert beim Ovarialkarzinom, allenfalls erst im fortgeschrittenen Stadium oder nur bei bestimmten, z.T. seltenen Ovarialmalignomen. Als Beispiele hierfür wurden angegeben: Enzyme der Steroidgenese, HCG, HPL, LDH, Östrogen, Progesteron, Regan-Isoenzym der alkalischen Phosphatase, Fibrin und Fibrinogenspaltprodukte im Serum, Haptoglobin im Serum, proteingebundene Fukose im Serum, Plasmaribonukleaseaktivität und Trypsin-Inhibitoren. Eine größere Rolle spielen die Untersuchungen teilweise bei der Therapieüberwachung.

c) Röntgenkontrastmittelverfahren, wie Hysterosalpingographie, Pneumopelvigraphie sowie die Ultrasonographie spielen bei der Frühdiagnose des Ovarialkarzinoms keine Rolle, wie auch die nach oben zitierten Autoren umstrittene Anwendung der Kuldoskopie, Laparoskopie und Peritoneallavage, die wenn überhaupt, erst bei Verdacht auf einen Ovarialtumor zum Einsatz kommen.

d) Die größten Erfolgsaussichten für eine Verbesserung der Frühdiagnose beim Ovarialkarzinom sahen viele der erwähnten Autoren auf dem Gebiet der Tumorimmunologie, auf das sich derzeit viele Forschungen konzentrieren. Neben schon bekannten, unspezifischen, auch bei anderen Tumoren vorkommenden Tumor-assoziierten Antigenen wie dem karzinoembryonalen Antigen (CEA) und dem $Alpha_1$-Foetoprotein, die je nach histologischem Typ nach KURMAN et al. (68-69) und MOSSETTI et al. (77) bei 40-100% der Ovarialkarzinome positiv sein sollen, sind auch schon spezifische, nur beim Ovarialkarzinom vorkommende Antigene isoliert und gereinigt worden, die, falls es gelingt, entsprechende Antikörper herzustellen, nach FORBES et al. (31), KNAUF et al. (61), MOSSETTI et al. (77), POPKIN (87), RUSH et al. (92) und (123)Fortschritte bei der Frühdiagnose von Ovarialkarzinomen bringen könnten.

## 5.2. Erster Hinweis auf das Ovarialkarzinom

Nach CASTANO-ALMENDRAL et al. (16), DOSHI et al. (22), GREENWALD (45), HAMBSCH et al. (46), MÖBIUS (76), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), POPKIN (87), SCHENKER et al. (96), SPECHTER (108) und STIKSA (112) wurden 55-89% der Ovarialkarzinome durch Inspektion und Palpation diagnostiziert, wobei sich der Tumor nach CASTANO-ALMENDRAL et al. (16) und SPECHTER (108) meist schon in einem fortgeschrittenen Stadium befand, wenn er sich bei der klinischen Untersuchung bemerkbar machte. 1-2% der Ovarialkarzinome wurden zufällig während einer Operation aus einem anderen Grund entdeckt.

Den Inspektions- und Palpationsbefunde beschrieben HAMBSCH et al. (46) wie folgt: asymmetrische Vorwölbung des Abdomens, gespannte Bauchhaut, vereinzelt - bei großen Tumoren - auch ein Caput medusae; palpatorisch findet sich eine Resistenz, eine derbe, adhärente Geschwulst.

Nach STIKSA (112) befand sich das durch Inspektion und Palpation diagnostizierte Ovarialkarzinom bei fast 50% der Patientinnen in Stadium I oder II. Bei 1,5% der Ovarialkarzinom-Patientinnen konnte der Tumor nach PEARSE et al. (85) nicht getastet werden.

Nach DOSHI et al. (22), ENGELER (26), KEPP et al. (60), MÖBIUS (76), PEARSE et al. (85) und SCHULTZE et al. (101) wurde der Tumor bei 2-7% der Ovarialkarzinom-Patientinnen anlässlich einer Routineuntersuchung endeckt; im Krankengut von ENGELER (26) waren es 2% (11 Patientinnen), 10 dieser 11 Patientinnen befanden sich in Stadium I oder II. Nach GREENWALD (45) und SCHENKER et al. (95) waren 30% der Ovarialkarzinome asymptomatsich und wurden bei eine Routineuntersuchung durch Inspektion und Palpation diagnostiziert. Die Chance, bei einer Routineuntersuchung ein asymptomatisches Ovarialkarzinom zu entdecken betrug nach GREENWALD

(45) und SCHENKER et al. (95) 1 : 10 000.

11% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom hatten nach PARKER et al. (84) einen positiven zytologischen Abstrich (Papanicolaou III-V). HELMLE (50) wertete bei Vorsorgeuntersuchungen an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen angefertigte Abstriche aus; 2,5% der Patientinnen mit einem Pap. III-Abstrich und 4,7% der Patientinnen mit einem positiven Abstrich hatten ein histologisch verifiziertes Ovarialkarzinom.

Nach MÖBIUS (76) tasteten 3,3% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom den Tumor selbst.

Nach RUSH et al. (92) war bei nur 50% und nach PEARSE et al. (85) bei nur 55% der Patientinnen das Ovarialkarzinom aufgrund einer klinischen Untersucherung des Beckens präoperativ diagnostiziert worden, bei 27,1% war bis zur Operation nicht an ein Ovarialkarzinom gedacht worden und bei 14,9% wurde das Ovarialkarzinom erst durch den Pathologen diagnostiziert. Nach ENGELER (26) wurde die Diagnose Ovarialkarzinom in 79% der Fälle aufgrund einer klinischen Untersuchung präoperativ korrekt gestellt, in 11,8% der Fälle teilweise korrekt (Ovarialzyste, Adnexaffektion), in 0,35% war die Diagnose zweifelhaft und in 8,7% der Fälle nicht korrekt.

Bei 9-15% der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom wurde nach ENGELER (26), GREENWALD (45), PARKER et al. (84) und STIKSA (112) präoperativ eine Fehldiagnose gestellt, wobei das Ovarialkarzinom meist als ein Myom des Uterus verkannt wurde, nach ENGELER (26) in 4% der Fälle, nach PARKER et al. (84) in 14% und nach STIKSA (112) in 4,8% der Fälle. Andere Fehldiagnosen waren nach ENGELER (26), GREENWALD (45), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85) und STIKSA (112) Adnexentzündungen, Darmkarzinome und -erkrankungen, Endometriose u.a..

## 6. Verzögerung der Diagnose durch Patientin und Arzt

Nach GAUSS (36) hatten 65,6% der Ovarialkarzinom-Patientinnen zuerst einen praktischen Arzt aufgesucht, 18,4% ein Krankenhaus, 9,9% einen Gynäkologen und 5,7% einen anderen Facharzt, das Gesundheitsamt, eine Hebamme oder "heilkundige Laien". Nur bei 23,7% der Patientinnen wurde hier die Diagnose ohne Verzögerung gestellt, von den übrigen 76,3% wurde sie bei 33,7% durch die Patientinnen verzögert, bei 23,7% durch die Ärzte und bei 18,9% durch beide.

### 6.1. Symptomdauer bis zur Diagnose

Die durchschnittliche Symptomdauer bis zur Diagnose des Ovarialkarzinoms betrug nach TIMM (118) 4,4 Monate (56% bis 3 Monate, 44% über 3 Monate) und nach SCHULTZE et al. (101) 4 Monate bei den nicht-geheilten Patientinnen und 2,6 Monate bei den geheilten. Nach DE PALO et al. (81) betrug die Symptomdauer bis zur histologischen Diagnose bei 28,5% der Patientinnen weniger als 1 Monat, bei 43% 1-3 Monate, bei 10,5% 4-6 Monate, bei 13,5% 7-12 Monate und bei 4,5% der Patientinnen mehr als 12 Monate.

### 6.2. Symptomdauer bis zum ersten Arztgang

Nach PARKER et al. (84) suchten 75% der Ovarialkarzinom-Patientinnen innerhalb von 6 Monaten und weitere 10% 7-12 Monate nach Beginn der Symptome einen Arzt auf. Die Symptomdauer bis zum ersten Arztgang nach GAUSS (36), PEARSE et al. (85) und STINGL (113) zeigt Tabelle 6.

Nach DOSHI et al. (22), FINE et al. (28), PARKER et al. (84) und PEARSE et al. (85) betrug die durchschnittliche Dauer der Symptome bis zum ersten Arztgang bei Ovarialkarzinom-Patientinnen 4-9 Monate.

Tab. 6 Symptomdauer bis zum ersten Arztgang beim Ovarialkarzinom (Literaturübersicht)

| | N | Symptomdauer (Monate) 0-1 (%) | 2-6 (%) | 7-12 (%) | über 12 (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| PEARSE et al. (85) | 266 | 15 | 48 | 23 | 14 |
| STINGL (113) | 83 | 27 | 60 | 6 | 8 |
| GAUSS (36) | 395 | 46,3 | 41,0 | 8,2 | 4,6 |
| Stadium: I + II | 175 | 44,5 | 42,8 | 10,2 | 2,2 |
| III + IV | 205 | 49,7 | 39,5 | 4,8 | 5,8 |

## 6.3. Iatrogene fatale Pause

Während die Verschleppungszeit durch die Patientinnen nach PEARSE et al. (85) bei allen gynäkologischen Karzinomen annähernd gleich war, war die Verschleppungszeit durch die Ärzte beim Ovarialkarzinom hier am längsten, im Durchschnitt 9,6 Monate.

Nach GAUSS (36) betrug die ärztliche Verschleppung bei 38,1% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom 0-14 Tage, bei 15,2% 14-30 Tage, bei 25,7% 1-3 Monate, bei 8,8% 4-6 Monate, bei 7,8% 7-12 Monate und bei 4,5% mehr als ein Jahr. Nicht der Gynäkologe stellte hier am häufigsten sofort die richtige Diagnose (in 45,8% der Fälle), sondern der praktische Arzt in 55,5% der Fälle, was GAUSS (36) auf die häufigere Einweisung der Patientinnen in ein Krankenhaus durch den überlasteten praktischen Arzt zurückführte.

## 6.4. Symptomdauer - Stadium

Zwischen der Symptomdauer und dem Stadium des Ovarialkarzinoms bei der Diagnose bestand nach HEYDEN (52), KÄSER et al. (58) und GRABER (40) keine Beziehung, das Ovarialkarzinom konnte bereits wenige Tage nach Beginn der Symptome inoperabel sein.

Nach KÄSER et al. (58) wird die Symptomdauer mehr durch den histologischen Typ des Ovarialtumors bestimmt: ein 'sehr bösartiger, stark anaplastischer Tumor' mit nur ein- oder zweiwöchiger Anamnese kann bereits sehr weit ausgebreitet sein, während ein 'Krebs geringer Bösartigkeit' mit langer Symtomdauer immer noch operabel ist. Eine lange Symptomdauer zeigt nach TIMM (118) ein langsames Tumorwachstum an und bedeutet deshalb nicht eine schlechtere Prognose (s.a. 7.1.).

Nach STIKSA (112) dauerten die Symptome bei über 18% der Patientinnen in Stadium II-IV mehr als 3 Monate an. Nach GAUSS (36) betrug die Symptomdauer bei 44,5% der Patientinnen in Stadium I+II und 49,7% der Patientinnen in Stadium III+IV 0-1 Monat, bei 42,8% bzw. 39,5% 2-6 Monate, bei 10,2% bzw. 4,8% 7-12 Monate und bei 2,2% bzw. 5,8% der Patientinnen in Stadium I+II bzw. III+IV mehr als 12 Monate (Tabelle 6).

## 7. Befunde bei früheren Untersuchungen und Operationen

### 7.1. Früherer gynäkologischer Befund

Nach DAY et al. (21) und GRABER (40) kann sich bereits wenige Wochen bis Monate nach einer gynäkologischen Untersuchung mit einem normalen Befund an den Genitalorganen bzw. nach Einsetzen der ersten Symptome ein Ovarialkarzinom großer Ausdehnung mit Aszites oder Metastasen entwickelt haben.

Nach STIKSA (112) hatten 1,9% der Ovarialkarzinom-Pantientinnen noch 1 Monat bis 1 Jahr vor der Diagnose bei einer gynäkologischen Untersuchung einen unauffälligen Befund an den Ovarien. Bei einer Patientin waren die Ovarien 1 Monat vor Diagnosestellung noch unauffällig, bei je 2 Patientinnen 2, 3 bzw. 6 Monate und bei einer Patientin 12 Monate vor der Diagnose. STIKSA (112) schloß aus diesen Ergebnissen, daß ein Zystadenokarzinom so schnell wie ein gravider Uterus wächst, ein anaplastisches Karzinom etwa doppelt bis dreifach so schnell und ein Granulosazelltumor etwa halb so schnell. STIKSA (112) schloß jedoch die Möglichkeit nicht aus, daß sich einzelne Tumorrypen bereits Jahre vor dem ersten palpatorischen Zeichen etwickelt haben könnten.

Nach ARTNER et al. (5) traten 68% der differenzierten Karzinome im Stadium I und II auf und nur 32% im Stadium III und IV, hingegen nur 29% der undifferenzierten Karzinome im Stadium I und II und 71% im Stadium III und IV; auch sie machten hierfür die unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit von differenzierten un undifferenzierten Karzinomen verantwortlich.

Nach GAUSS (36) hatten 1,1% der Patientinnen während des letzten Jahres vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms eine extraperitoneale Operation, bei der die Ovarien noch unauffällig waren; 4 Patientinnen 2-3 Monate vorher, davon befanden sich bei der Diagnose 2 in Stadium IV und 2 in Stadium I, 2 Patientinnen 6-9 Monate vorher, beide in

Stadium II und 3 Patientinnen 9-12 Monate vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms, bei 2 Patientinnen befand sich das Ovarialkarzinom in Stadium I und bei einer Patientin in Stadium II. Auch nach GAUSS (36) waren die Frühstadien bei der intraoperativen Untersuchung möglicherweise unerkannt geblieben. Weitere 10 Patientinnen (1,2%) hatten 1-2 Jahre vor der Diagnose eine transperitoneale gynäkologische Operation, bei der die Ovarien noch unauffällig waren, bei 7 Patientinnen befand sich das Ovarialkarzinom bei der Diagnose in Stadium IV, bei 2 in Stadium I und bei einer Patientin in Stadium II. Auch GAUSS (36) schloß aus diesen Ergebnissen auf unterschiedliche Entstehungs- und Wachstumszeiten einzelner Ovarialkarzinom-Typen, ebenso bestünden nach GAUSS (36) große individuelle Unterschiede bei dem selben Tumortyp.

McGOWAN et al. (39) fanden bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen signifikant weniger frühere benigne Ovarialzysten (s.a. 2.5.5.), obwohl ein hoher Prozentsatz benigner Ovarialzysten nach McGOWAN et al. (39) später entarten soll.

## 7.2. Frühere Laparotomie aus anderem Grund

Die Frage des Risikos der Entwicklung eines Ovarialkarzinoms nach einer Hysterektomie und/oder einseitigen Ovarektomie, bzw. einer Laparotomie wegen benigner Erkrankungen wurde in der Literatur auf zwei verschiedenen Wegen untersucht:

a) Wieviele Ovarialkarzinom-Patientinnen hatten früher eine Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie?

Nach ANNEGERS et al. (2), ARTNER et al. (5), COUNSELLER et al. (19), FATHALLA (27), McGOWAN et al. (39), KOFLER (62), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), SCHULTZE et al. (101), SCHWEPPE et al. (103), STIKSA (112) und

WYNDER et al. (140) schwankten die Angaben über eine früher durchgeführte Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen zwischen 0% und 17%, nach FINSTERWALDER et al. (29) hatten 50% von allerdings nur 10 Patientinnen eine frühere Hysterektomie. Der Durchschnittswert aus Literaturangaben betrug nach KOFLER (62) 6,61%, nach SCHWEPPE et al. (103) 7,71%. Lediglich eine einseitige Ovarektomie hatten 1,7-3,8% der Ovarialkarzinom-Patientinnen, eine einseitige Ovarektomie und eine Hysterektomie 0,8-1,7%. Bis zu 35% der Ovarialkarzinom-Patientinnen hatten auch andere abdominelle Operationen, bei denen eine Ovarektomie hätte durchgeführt werden können (zitiert nach BIEDERMANN (11)). Die Häufigkeit von früheren Hysterektomien und/oder einseitigen Ovarektomien bei Ovarialkarzinom-Patientinnen entsprach nach den meisten Autoren dem altersentsprechenden weiblichen Bevölkerungsdurchschnitt.

ANNEGERS et al. (2) und McGOWAN et al. (39) fanden bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen relativ weniger frühere Hysterektomien, woraus ANNEGERS et al. (2) schlossen, daß eine Hysterektomie und/oder einseitige Adnexektomie vor Ovarialkarzinom schützt.

Dagegen hatten die Ovarialkarzinom-Patientinnen nach ARTNER et al. (5), FINSTERWALDER et al. (29), GREENWALD (45) und SCHULTZE et al. (101) relativ häufiger früher eine Hysterektomie, die Fallzahlen waren jedoch zum Teil sehr gering (s.a. 2.5.7).

b) Wie häufig entwickelt sich bei Patientinnen nach einer Hysterektomie und/oder einseitigen Ovarektomie später ein Ovarialkarzinom?

Nach den meisten Studien mußten 0-1% der hysterektomierten und/oder einseitig ovarektomierten Patientinnen wegen eines Ovarialkarzinoms relaparotomiert werden, nach kleinen

Studien und unter Einbeziehung aller Laparotomien bis zu 8,8% (BIEDERMANN (11), CHRIST et al. (17), FATHALLA (27), GRABER (40), KOFLER (62), RANDALL et al. (88-89), SCHWEPPE et al. (103), WAGENBICHLER et al. (124) und WHITELAW (132)). Der Durchschnittswert betrug nach SCHWEPPE et al. (103) ca. 0,15%.

Nach BIEDERMANN (11) mußten von 1811 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mit vaginaler oder abdominaler Hysterektomie 41 relaparotomiert werden, 4 (0,22%) hatten ein Ovarialkarzinom. Das Risiko für hysterektomierte und/oder einseitig ovarektomierte Patientinnen später ein Ovarialkarzinom zu bekommen, war damit nach BIEDERMANN (11), wie auch nach den meisten anderen Autoren, nicht höher als für den Bevölkerungsdurchschnitt.

WHITELAW (132) beobachtete bei 1215 Patientinnen mit Hysterektomie und/oder einseitiger Ovarektomie kein einziges späteres Ovarialkarzinom, woraus er ableitete, daß das Risiko einer malignen Entartung der Ovarien nach einer Hysterektomie allgemein überschätzt wurde.

RANDALL et al. (89) fanden nach einseitiger Ovarektomie bei 1,2% der Patientinnen ein Ovarialkarzinom, was höher lag, als beim altersentsprechenden weiblichen Bevölkerungsdurchschnitt zu erwarten gewesen wäre.

BIEDERMANN (11) kam zu dem Schluß, daß bei routinemäßiger prophylaktischer Ovarektomie ab dem 40. Lebensjahr die Ovarialkarzinom-Häufigkeit um 4% hätte gesenkt werden können. Nach BIEDERMANN (11) hätten 1476 Frauen prophylaktisch ovarektomiert werden müssen, um 2 Ovarialkarzinome zu verhindern, nach SCHWEPPE et al. (103) 700 Frauen, um 1 Ovarialkarzinom zu verhindern. Wegen der nicht erhöhten Gefährdung belassener Ovarien lehnten FATHALLA (27) und WHITELAW (132) eine prophylaktische Ovarektomie gesunder

Ovarien überhaupt ab, STIKSA (112) hielt eine prophylaktische Ovarektomie ab der Menopause nur bei einem benignen Tumor des Ovars der Gegenseite für indiziert.

SCHENKER et al. (95-96) entfernten bei einer Hysterektomie nur ein Ovar, vorzugsweise das rechte, und beließen das andere in der Annahme, so die Ovarialkarzinom-Häufigkeit nach Hysterektomie um 50% zu senken, was allerdings von den meisten anderen Autoren abgelehnt wurde.

Die meisten obiger Autoren befürworteten zwar eine prophylaktische Ovarektomie, wobei jedoch über das Alter, ab dem diese routinemäßig bei einem Eingriff aus anderer Ursache durchgeführt werden sollte, große Meinungsunterschiede bestanden. Es war einerseits zwischen dem Risiko des Ovarialkarzinoms und andererseits zwischen den Folgen für den Gesamtorganismus (wie z.B. Osteoporose und Arteriosklerose) durch die fehlende Ovarialfunktion abzuwägen. RANDALL (88) schlug vor, sich bei der Festsetzung des Alters nicht nach dem chronologischen Alter der Patientin, sondern nach dem physiologischen Alter, d.h. funktionieren die Ovarien noch oder nicht, zu richten und nur bei Patientinnen mit fehlender Ovarialfunktion (sei es mit 40, 55 oder 70 Jahren) die Ovarien prophylaktisch zu entfernen.

In einer früheren Arbeit hielten RANDALL et al. (89) eine prophylaktische Ovarektomie wann immer möglich für indiziert, ebenso SOICHET (105) bei den besonders Ovarialkarzinom gefährdeten jüdischen Patientinnen. GEENWALD (45) forderte die prophylaktische Entfernung der Ovarien bei allen Patientinnen ab 35 Jahren, bei denen eine Hysterektomie vorgenommen werden muß, CHRIST et al. (17) und ENGELER (26) ab 40 Jahren, ARTNER et al. (5), BIEDERMANN (11), COUNSELLER et al. (19), FINSTERWALDER et al. (29), GRABER (40), KOFLER (62) und WAGENBICHLER et al. (124) nur bei Patientinnen ab 50 Jahren

bzw. ab der Menopause und SCHWEPPE et al. (103) frühestens ab dem 55. Lebenjahr.

Die Latenzzeit zwischen Hysterektomie und/oder einseitiger Ovarektomie und Ovarialkarzinom schwankte nach ARTNER et al. (5), Biedermann (11), CHRIST et al. (17), COUNSELLER et al. (19), FINSTERWALDER et al. (29), GAUSS (36), KOFLER (62), PARKER et al. (84), PEARSE et al. (85), RANDALL et al. (89), SCHWEPPE et al. (103) und WAGENBICHLER et al. (124) sehr stark, es bestand keine eindeutige Beziehung. Der Durchschnitt betrug nach COUNSELLER et al. (19) 10,2 Jahre.

## Fragestellung

Die meisten Ovarialkarzinome werden erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Früherkennungsuntersuchungen, wie sie für andere Genitalkarzinome der Frau entwickelt worden sind, fehlen. Eine Zunahme der relativen Häufigkeit der Ovarialkarzinome unter den gynäkologischen Karzinomen ist in den letzten Jahren zu beobachten.

An Hand des Krankengutes der Universitäts-Frauenklinik Tübingen der Jahre 1968-1977 soll zu Fragen der Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik beim Adenokarzinom der Ovarien Stellung genommen werden. Ziel hierbei ist es, Kriterien zu finden, die zur Erfassung der Ovarialkarzinom-Patientinnen in früheren Stadien führen könnten. Aufgrund anamnestischer Angaben soll zu definieren versucht werden, für welche Frauen das Risiko eines Adenokarzinoms der Ovarien erhöht ist. Die Aufschlüsselung der Symptomatik beim Ovarialkarzinom - auch in Bezug auf das Stadium - könnte zeigen, welche Befunde für das Vorliegen eines Adenokarzinoms der Ovarien sprechen und konsequent weiter abgeklärt werden sollten. Ferner interessiert, welche Untersuchungen den ersten Hinweis auf das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms geben, wer die Verdachtsdiagnose stellt und wie lange die Verschleppungszeiten durch Patientin und Arzt sind. Außerdem werden die Befunde anläßlich früherer Untersuchungen und Operationen bei Patientinnen mit einem späteren Ovarialkarzinom retrospektiv unter der Fragestellung ausgewertet, ob und wie lange zuvor schon Hinweise für die Erkrankung bestanden hatten. Die Befunde werden mit den Ergebnissen bisheriger epidemiologischer Untersuchungen verglichen.

## Material und Methode

Es wurden die Krankengeschichten sämtlicher Fälle mit einem Malignom der Ovarien untersucht, die vom 1.1.1968 bis zum 31.12.1977 an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen diagnostiziert, bzw. erstmalig behandelt wurden. Es handelte sich dabei um 331 Patientinne. Die Daten wurden auf Randlochkarten übertragen und ausgewertet. Folgende Untergruppen ließen sich bilden:

1. 268 Fälle mit einem Adenokarzinom der Ovarien,
2. 31 Fälle mit ins Ovar metastasierten anderen Tumoren, darunter 19 Fälle mit einem primären Mammakarzinom,
3. 24 Fälle mit anderen Malignomen der Ovarien, darunter 12 Fälle mit Granulosazelltumoren und
4. 8 Fälle mit mehreren malignen Primärtumoren.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit dem Adenokarzinom der Ovarien, es wurden 268 Fälle ausgewertet.

# Ergebnisse

## I. Verteilung der Tumoren

Das Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in den Jahren 1968 bis 1977 weist folgende Verteilung der untersuchten malignen Ovarialtumoren auf: 81% der Patientinnen hatten ein Adenokarzinom des Ovars, 9% ein metastatisches Ovarialkarzinom, 7% andere Malignome des Ovars und 2% der 331 Patientinnen hatten mehrere maligne Primärtumoren (s. Tabelle 8).

## II. Seltenere Malignome der Ovarien

Tabelle 7 und Abbildung 1 zeigen die Altersverteilung der 12 Patientinnen mit einem Granulosazelltumor und der 19 Patientinnen mit einem metastatischen Ovarialtumor bei primärem Mammakarzinom.

Tab. 7 Altersverteilung bei Patientinnen mit Granulosazelltumoren und Metastasen bei primärem Mammakarzinom

| Alter (Jahre) | Granulosazelltumor N | % | Metastase bei Mammakarzinom N | % |
|---|---|---|---|---|
| bis 24 | 2 | 17 | - | - |
| 25-29 | - | - | - | - |
| 30-34 | - | - | 2 | 11 |
| 35-39 | 1 | 8 | 1 | 5 |
| 40-44 | 1 | 8 | 2 | 11 |
| 45-49 | 2 | 17 | 5 | 26 |
| 50-54 | 1 | 8 | 3 | 16 |
| 55-59 | 1 | 8 | - | - |
| 60-64 | 3 | 25 | 3 | 16 |
| 65-69 | 1 | 8 | 1 | 5 |
| 70-74 | - | - | - | - |
| über 74 | - | - | 2 | 11 |
| gesamt | 12 | 99 | 19 | 101 |

Tab. 8 Häufigkeit der malignen Ovarialtumoren im Krankengut (1968 - 1977

| | N | % |
|---|---|---|
| Adenokarzinom | 268 | 81 |
| Metastasen | 31 | 9 |
| (darunter: | | |
| 19 primäre Mammakarzinome | | |
| 4 primäre Rektumkarzinome | | |
| 4 primäre Magenkarzinome | | |
| 2 primäre Kollumkarzinome | | |
| 1 primäres Korpuskarzinom | | |
| 1 primäres Karzinom im Kolon-Sigma-Bereich) | | |
| andere Malignome des Ovars | 24 | 7 |
| (darunter: | | |
| 12 Granulosazelltumoren | | |
| 3 Dysgerminome | | |
| 2 Thekazelltumoren | | |
| 2 Teratoblastoma embryonale | | |
| 1 Teratom | | |
| 1 verhorntes Plattenepithelkarzinom | | |
| 1 mesonephrisches Karzinom | | |
| 1 Krukenbeg Tumor | | |
| 1 Lymphom o.ä.) | | |
| mehrere maligne Primärtumoren | 8 | 2 |
| (darunter: | | |
| 6 Ovarial- und Korpuskarzinome | | |
| 1 Ovarial- und Kollumkarzinom | | |
| 1 Ovarial-, Korpus- und Mammakarzinom) | | |
| gesamt | 331 | 99 |

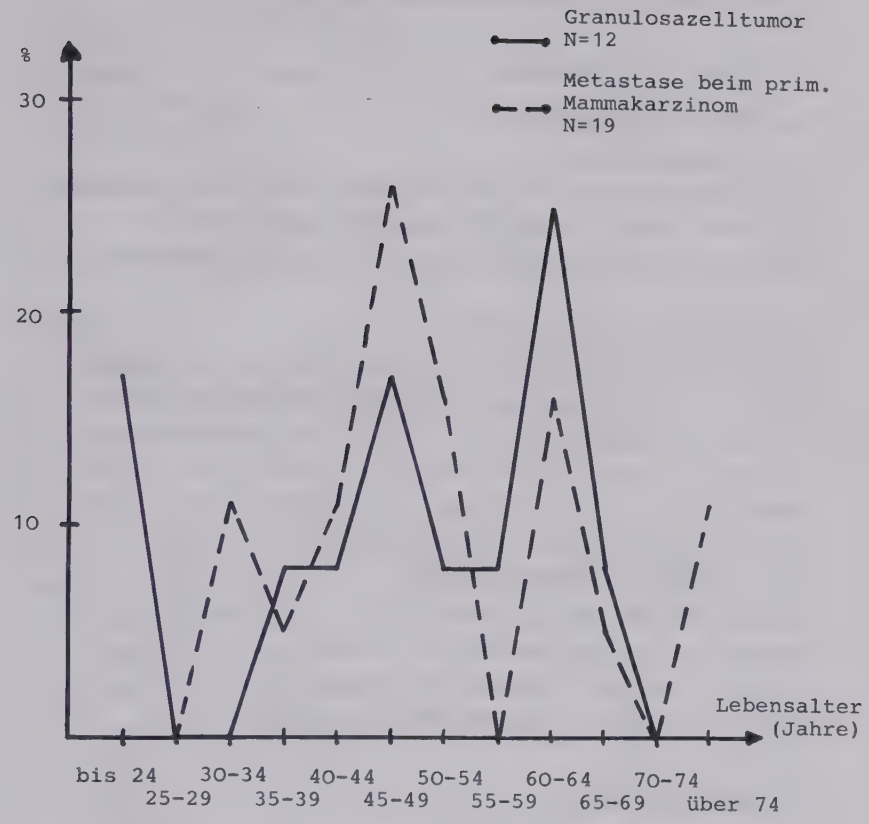


Abb. 1 Altersverteilung bei Patientinnen mit Granulosazelltumor und Metastase bei primärem Mammakarzinom

## III. Das Adenokarzinom des Ovars

Alle folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die 268 Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Ovarien.

### 1. Anamestische Befunde

#### 1.1.Soziologische Faktoren

##### 1.1.1. Familienstand

84% der Patientinnen waren oder sind verheiratet gewesen, 16% waren ledig. 9% der Patientinnen waren Virgines. Tabelle 9 zeigt den Familienstand der 268 Patientinnen.

##### 1.1.2. Beruf, sozialer Status

Tabelle 10 zeigt die Berufstätigkeit der 268 Patientinnen. 29% der Patientinnen waren berufstätig, 15% als Arbeiterinnen, 12% als Angestellte und 1% als Selbständige. 71% der Patientinnen waren Hausfrauen oder nicht berufstätig.

##### 1.1.3. Anteil an Ausländerinnen

15% der 268 Patientinnen sind nicht in der Bundesrepublik Deutschland geboren worden. 8% stammen aus den ehemals deutschen Gebieten (Ostpreußen, Pommern usw.), 6% aus Ostblockstaaten und 1% aus dem übrigen Ausland.

#### 1.2. Altersverteilung

Tabelle 11 und Abbildung 2 zeigen die Altersverteilung der 268 Patientinnen bei Erstbehandlung. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 55. und 69. Lebensjahr. Die Altersverteilung zeigt ein Plateau vom 55. bis 69. Lebensjahr und eine breite Basis. 75% der Patientinnen sind 50 Jahre oder älter, 45% sind zwischen 55 und 69 Jahren. Nur 7% der 268 Patientinnen sind jünger als 40 Jahre.

Tab. 9 Familienstand

| | N | % |
|---|---|---|
| verheiratet, zusammenlebend | 136 | 51 |
| verheiratet, getrennt lebend | 7 | 3 |
| geschieden | 12 | 4 |
| verwitwet | 65 | 24 |
| wiederverheiratet | 4 | 1 |
| defloriert, ledig | 21 | 8 |
| Virgo, ledig | 23 | 9 |
| gesamt | 268 | 100 |

Tab. 10 Beruf

| | N | % |
|---|---|---|
| Arbeiterin | 40 | 15 |
| Angestellte | 33 | 12 |
| selbständig | 4 | 1 |
| nicht berufstätig/Hausfrau | 191 | 71 |
| gesamt | 268 | 99 |

Tab. 11 Altersverteilung der Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Ovarien bei der Erstbehandlung

| Alter (Jahre) | N | % |
|---|---|---|
| bis 24 | 2 | 1 |
| 25-29 | - | - |
| 30-34 | 5 | 2 |
| 35-39 | 11 | 4 |
| 40-44 | 19 | 7 |
| 45-49 | 31 | 12 |
| 50-54 | 27 | 10 |
| 55-59 | 42 | 16 |
| 60-64 | 34 | 13 |
| 65-69 | 44 | 16 |
| 70-74 | 30 | 11 |
| über 74 | 23 | 9 |
| gesamt | 268 | 101 |

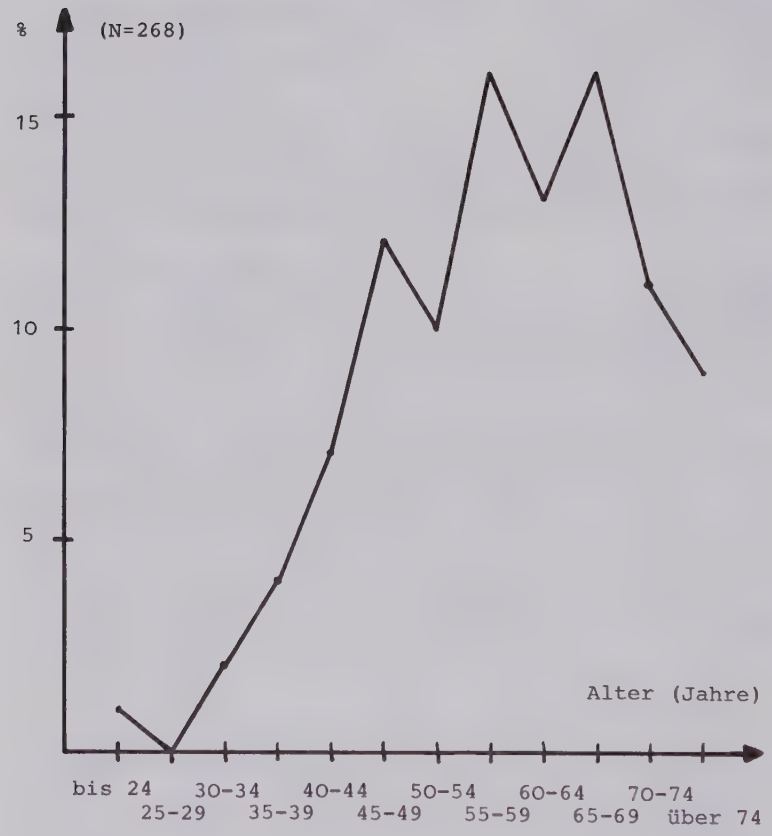


Abb. 2 Altersverteilung bei Erstbehandlung

## 1.3. Allgemeine Anamnese

87% der 268 Patientinnen hatten bzw. haben zusätzliche nicht-gynäkologische Erkrankungen. Die häufigsten waren mit 35% Erkrankungen von Herz, Kreislauf und Gefäßen, mit 25% Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, mit 24% Erkrankungen von Niere und Blase und mit 20% Erkrankungen von Leber und Galle. Tabelle 12 zeigt frühere und/oder zusätzliche jetzige Erkrankungen der 268 Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Ovarien.

### 1.3.1. Zwilling

2% der 268 Patientinnen waren selbst Zwillinge. Bei einer Patientin verstarb das Zwillingsgeschwister bei der Geburt, ein Zwillingsbruder starb mit 20 Jahren an einem Herzversagen und eine Zwillingsschwester hat ein Kollumkarzinom. Bei 3 Patientinnen liegen keine Angaben zu dem anderen Zwilling vor.

### 1.3.2. Mumps in der Eigenanamnese

15% der 268 Patientinnen waren sicher einmal an Parotitis epidemica erkrankt gewesen.

## 1.4. Spezielle Genitalanamnese

Bei 58% der 268 Patientinnen war eine spezielle Genitalanamnese zu erheben. 35% hatten frühere Genitaloperationen wegen gutartiger Erkrankungen. 17% hatten Postmenopausenblutungen, 10% Blutungsanomalien, 10% früheren langjährigen Fluor, 9% waren mit Sexualhormonen behandelt worden, je 4% hatten Ovarialzysten bzw. eine Adnexitis, 3% waren früher mit Röntgenstrahlen behandelt worden, 1% hatten Fertilitätsstörungen, eine Patientin hatte eine Ovarialendometriose und 31% der 268 Patientinnen hatten sonstige Erkrankungen im Genitalbereich. Tabelle 13 zeigt die Häfigkeit früherer gynäkologischer Erkrankungen und Genitaloperationen wegen gutartiger Erkrankungen bei den 268 Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Ovarien.

Tab. 12 Frühere und/oder jetzige zusätzliche Erkrankungen in der allgemeinen Anamnese der 268 Patientinnen

| Organ/Krankheit | N | % (von 268) |
|---|---|---|
| ohne Befund, bzw. ohne Angabe | 34 | 13 |
| Herz, Kreislauf und Gefäße | 95 | 35 |
| Magen-Darm-Trakt | 68 | 25 |
| Niere und Blase | 64 | 24 |
| Leber und Galle | 53 | 20 |
| Infektionen | 52 | 19 |
| Tonsillen | 45 | 17 |
| Lunge und Atmungsorgane | 41 | 15 |
| Schilddrüse | 34 | 13 |
| Knochen, Gelenke und Muskeln | 30 | 11 |
| Gehirn und Nerven | 24 | 9 |
| Hernien | 24 | 9 |
| Hautkrankheiten | 13 | 5 |
| rheumatischer Formenkreis | 11 | 4 |
| HNO | 8 | 3 |
| Auge | 7 | 3 |
| Pankreas | 4 | 1 |
| sonstiges | 6 | 2 |
| gesamt | 234 | 87 |

Tab. 13 Spezielle Genitalanamnese der 268 Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Ovarien

| | n | % (von 268) | N | % (von 268) |
|---|---|---|---|---|
| ohne Angabe, bzw. leere Anamnese | | | 112 | 42 |
| Genitaloperationen wegen gutartiger Erkrankungen | | | 94 | 35 |
| darunter: | | | | |
| Abrasio und Cürrettage | 54 | 20 | | |
| Hysterektomie und/oder Adnexektomie | 16 | 6 | | |
| Sektio | 9 | 3 | | |
| Descensus-Operation | 9 | 3 | | |
| Polypabdrehung | 7 | 3 | | |
| gutartige Tumoren | 7 | 3 | | |
| Ovarialzystenoperationen | 6 | 2 | | |
| Fertilitätsoperationen | 5 | 2 | | |
| sonstige Operationen | 9 | 3 | | |
| Mammaoperationen | 7 | 3 | | |
| Postmenopauseblutungen | | | 45 | 17 |
| Blutungsanomalien | | | 26 | 10 |
| früherer langjähriger Fluor | | | 26 | 10 |
| Behandlung mit Sexualhormonen | | | 25 | 9 |
| Ovarialzysten | | | 11 | 4 |
| Adnexitis | | | 10 | 4 |
| Röntgenbehandlung | | | 7 | 3 |
| Fertilitätsstörungen | | | 4 | 1 |
| Ovarialendometriose | | | 1 | 0 |
| sonstige Erkrankungen | | | 84 | 31 |
| darunter: | | | | |
| Uterus myomatosus | 28 | 10 | | |
| Descensus uteri | 22 | 8 | | |
| Polypen | 17 | 6 | | |
| entzündliche Veränderungen | 16 | 6 | | |
| Endometriose (außer Ovar) | 2 | 1 | | |
| sonstige Erkrankungen | 5 | 2 | | |
| Mammaerkrankungen | 8 | 3 | | |
| gesamt | | | 156 | 58 |

## 1.5. Zyklusanamnese

### 1.5.1. Alter der Patientinnen mit Adenonkarzinom der Ovarien bei der Menopause

Bei einer Patientin lagen keine Angaben über das Alter bei der Menopause vor, 23% der restlichen 267 Patientinnen waren vor der Menopause. Bei den übrigen 206 Patientinnen lag die Menopause am häufigsten zwischen dem 48. und 51. Lebensjahr mit 33% und zwischen dem 52. und 55. Lebensjahr mit 37%. Tabelle 14 zeigt das Alter zum Zeitpunkt der Menopause bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien.

### 1.5.2. Alter der Menarche bei den Patieninnen mit Adenokarzinom der Ovarien

Angaben über das Menarchenalter lagen nur bei 266 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien vor. Mit 43% hatten die meisten dieser 266 Patientinnen ihre Menarche im 14. und 15 Lebensjahr. Die Altersverteilung beim Eintritt der Menarche zeigt Tabelle 15.

### 1.5.3. Zeitintervall: Menopause - Diagnosestellung

Bei 48% der 267 Patientinnen trat das Ovarialkarzinom mehr als 10 Jahre nach der Menopause auf und bei 29% bis zu 10 Jahren nach der Menopause (fehlende Angaben: m=1); siehe Tabelle 16.

### 1.5.4. Zeitintervall: Menarche - Menopause

Bestimmt man bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien die Altersverteilungen beim Eintritt der Menarche getrennt für jede Altersgruppe zum Zeitpunkt der Menopause, so finden sich in allen 6 Gruppen ähnliche Häufigkeitsverteilungen für das Alter beim Eintritt der Menarche, jeweils mit einem Gipfel zwischen dem 14. und 15. Lebensjahr; siehe Tabelle 18 und Abbildung 3 (fehlende Angaben: m=3).

Tab. 14 Alter der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zum Zeitpunkt der Menopause

| | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 1 | |
| vor der Menopause | 61 | 23 (von 267) |
| 35 - 39 Jahre | 8 | 4 |
| 40 - 43 Jahre | 19 | 9 |
| 44 - 46 Jahre | 21 | 10 |
| 47 - 50 Jahre | 67 | 33 |
| 51 - 54 Jahre | 76 | 37 |
| 55 - 58 Jahre | 15 | 7 |
| gesamt | 206 | 100 |

Tab. 15 Menarchenalter der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 2 | |
| 11 - 12 Jahre | 27 | 10 |
| 13 - 14 Jahre | 114 | 43 |
| 15 - 16 Jahre | 86 | 32 |
| über 16 Jahre | 39 | 15 |
| gesamt | 266 | 100 |

Tab. 16 Zeit zwischen Menopause und Diagnosestellung bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 1 | |
| vor der Menopause | 61 | 23 |
| 0 - 5 Jahre nach der Menopause | 45 | 17 |
| 6 - 10 Jahre nach der Menopause | 32 | 12 |
| über 10 Jahre nach der Menopause | 129 | 48 |
| gesamt | 267 | 100 |

Tab. 17 Angaben zum Zyklusintervall der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angaben | 12 | |
| immer regelmäßig | 196 | 77 |
| immer unregelmäßig | 30 | 12 |
| früher regelmäßig, zuletzt unregelmäßig | 23 | 9 |
| früher unregelmäßig, zuletzt regelmäßig | 7 | 3 |
| gesamt | 256 | 101 |

Tab. 18 Menarchenalter der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Menopause

| Menopause (Jahre) | N | keine Angabe | Menarche (Jahre) 11 - 12 | | 13 - 14 | | 15 - 16 | | über 16 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $n_1$ | % | $n_2$ | % | $n_3$ | % | $n_4$ | % |
| 35 - 39 | 8 | - | - | - | 4 | 50 | 3 | 38 | 1 | 13 |
| 40 - 43 | 19 | - | 2 | 11 | 7 | 37 | 6 | 32 | 4 | 21 |
| 44 - 46 | 21 | - | 4 | 19 | 8 | 38 | 7 | 33 | 2 | 10 |
| 47 - 50 | 67 | - | 2 | 3 | 29 | 43 | 25 | 37 | 11 | 16 |
| 51 - 54 | 76 | 2 | 7 | 9 | 30 | 41 | 24 | 32 | 13 | 18 |
| 55 - 58 | 15 | - | 2 | 13 | 4 | 27 | 4 | 27 | 5 | 33 |
| vor Menopause | 61 | - | 10 | | 32 | | 16 | | 3 | |
| keine Angaben | 1 | - | - | | - | | - | | - | |

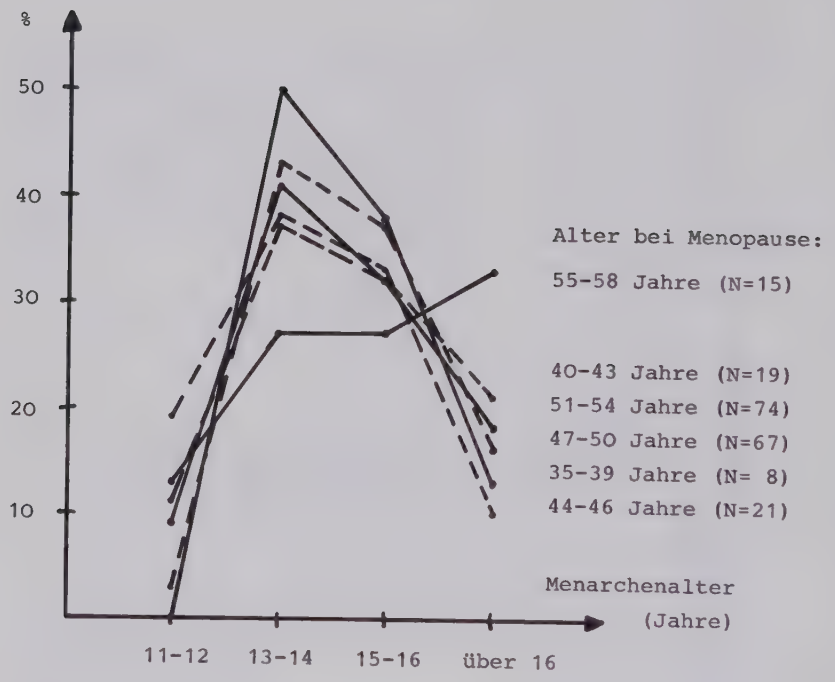


Abb. 3 Häufigkeitsverteilung des Menarchenalters in Abhängigkeit vom Alter bei Menopause bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

### 1.5.5. Zyklusintervall

Angaben zum Zyklusintervall fanden sich nur bei 256 der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien. Bei 77% dieser Patientinnen war das Zyklusintervall während der gesamten Generationsphase immer regelmäßig, bei 12% immer unregelmäßig, bei 9% früher regelmäßig und zuletzt unregelmäßig und bei 3% früher unregelmäßig und zuletzt regelmäßig. Die Angaben zur Regelmäßigkeit des Zyklusintervalls bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien enthält Tabelle 17.

### 1.5.6. Menstruationsdauer

Bei 65% von 254 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien dauerte die Menstruationsblutung durchschnittlich bis zu 4 Tagen, bei 35% mehr als 4 Tage (fehlende Angaben: m=14).

### 1.5.7. Schmerzen bei der Periode

28% von 259 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten bzw. haben bei der Periode Schmerzen (fehlende Angaben: m=9).

## 1.6. Geburten

### 1.6.1. Anzahl der Geburten bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

47% von 265 Patientinnen hatten 1-2 Geburten, 20% hatten 3-5 Geburten und 31% der Patientinnen waren Nulliparae (fehlende Angaben: m=3). Tabelle 19 zeigt die Geburtenzahl der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien.

### 1.6.2. Anzahl der Fehlgeburten

Tabelle 20 zeigt die Anzahl der Fehlgeburten bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien. Insgesamt

hatten 20% von 265 Patientinnen Fehlgeburten (fehlende Angaben: m=3).

Von den 55 Patientinnen mit Fehlgeburten hatten 20% keine Lebendgeburt, 49% 1-2 Lebendgeburten, 29% 3-5 und 2% mehr als 5 Lebendgeburten.

### 1.6.3. Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft

31% der Patientinnen waren Nulliparae (siehe 1.6.1.); die Zeitdauer zwischen erster und letzter Schwangerschaft bei den übrigen Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 21.

Bei 32% der 170 Patientinnen mit Schwangerschaften lagen 1-5 Jahre zwischen erster und letzter Schwangerschaft, bei 16% 6-10 Jahre, bei 15% 11-15 Jahre und bei 7% lagen mehr als 15 Jahre zwischen erster und letzter Schwangerschaft (fehlende Angaben: m=16); siehe Tabelle 21.

### 1.6.4. Alter bei der ersten Heirat

16% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien waren bis zur Diagnosestellung ledig (siehe 1.1.1.); das Heiratsalter der übrigen Patientinnen zeigt Tabelle 22.

5% der 196 jemals verheirateten Patientinnen heirateten mit 17-20 Jahren zum ersten Mal, 40% mit 21-25 Jahren, 34% mit 26-30 Jahren, 12% mit 31-35 Jahren und 10% heirateten mit mehr als 35 Jahren zum ersten Mal (fehlende Angaben: m=28); siehe Tabelle 22.

Tab. 19 Anzahl der Geburten bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Geburtenzahl | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 3 | |
| 0 Geburten | 82 | 31 |
| 1 - 2 Geburten | 124 | 47 |
| 3 - 5 Geburten | 52 | 20 |
| über 5 Geburten | 7 | 3 |
| gesamt | 265 | 101 |

Tab. 20 Anzahl der Fehlgeburten

| | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 3 | |
| 1 Fehlgeburt | 41 | 15 |
| 2 Fehlgeburten | 8 | 3 |
| 3 Fehlgeburten | 5 | 2 |
| 6 Fehlgeburten | 1 | 0 |
| gesamt (von 265) | 55 | 20 |

Tab. 21 Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft

| | N | % |
|---|---|---|
| Nulliparae | 82 | |
| ohne Angabe | 16 | |
| 0 (nur eine Schwangerschaft) | 49 | 29 |
| 1 - 5 Jahre | 55 | 32 |
| 6 - 10 Jahre | 27 | 16 |
| 11 - 15 Jahre | 26 | 15 |
| 16 - 20 Jahre | 9 | 5 |
| über 20 Jahre | 4 | 2 |
| gesamt | 170 | 99 |

Tab. 22 Alter bei der ersten Heirat

| | N | % |
|---|---|---|
| ledig | 44 | |
| ohne Angabe | 28 | |
| 17 - 20 Jahre | 10 | 5 |
| 21 - 25 Jahre | 78 | 40 |
| 26 - 30 Jahre | 67 | 34 |
| 31 - 35 Jahre | 23 | 12 |
| 36 - 40 Jahre | 9 | 5 |
| über 40 Jahre | 9 | 5 |
| gesamt | 196 | 101 |

## 1.7. Familienanamnese mit Malignomen

Bei insgesamt 35% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien sind Malignome in der Familie aufgetreten. 12% der Väter der Patientinnen und 14% der Mütter der Patientinnen hatten ein Malignom. Die Häufigkeit der einzelnen Malignome in der Familienanamnese der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 23.

Bei 14% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien traten in der Familie insgesamt 48 gynäkologische Malignome auf, davon bei 8% insgesamt 23 Mammakarzinome, bei 1% 3 Uteruskarzinome, bei 1% 2 Kollumkarzinome, bei 1% 2 Ovarialkarzinome und bei 6% insgesamt 18 "Unterleibskarzinome". Bei 11% der Patientinnen traten in der Familie insgesamt 39 Malignome des Verdauungskanals auf, bei 4% insgesamt 13 Malignome von Leber, Galle und Pankreas, bei 4% insgesamt 10 Malignome der Atmungsorgane, bei 2% insgesamt 5 Malignome von Blase und Niere, bei 2% insgesamt 6 "Blutkrebse" und bei 4% insgesamt 10 Malignome an sonstigen Organen. Bei 6% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien traten in der Familie insgesamt 18 Malignome mit unbekanntem Sitz auf (siehe Tabelle 23).

Tab. 23 Malignome in der Familienanamnese bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| | n | % | N | % |
|---|---|---|---|---|
| keine Malignome in der Familie, bzw. ohne Angabe | | | 175 | 65 |
| Familien mit: | | | | |
| gynäkologischen Malignomen | | | 37 | 14 |
| Mammakarzinomen | 21 | 8 | | |
| Uteruskarzinomen | 2 | 1 | | |
| Kollumkarzinomen | 2 | 1 | | |
| Ovarialkarzinomen | 2 | 1 | | |
| "Unterleibskarzinomen" | 15 | 6 | | |
| Malignomen des Verdauungskanals | | | 30 | 11 |
| Magenkarzinomen | 20 | 7 | | |
| Darmkarzinomen | 11 | 4 | | |
| Duodenalkarzinomen | 1 | 0 | | |
| Ösophaguskarzinomen | 1 | 0 | | |
| Malignomen von Leber, Galle u. Pankreas | | | 12 | 4 |
| Leber- und Gallenkarzinomen | 11 | 4 | | |
| Pankreaskarzinomen | 2 | 1 | | |
| Malignomen der Atmungsorgane | | | 10 | 4 |
| Lungenkarzinomen | 4 | 1 | | |
| Kehlkopfkarzinomen | 4 | 1 | | |
| Bronchialkarzinomen | 2 | 1 | | |
| Malignomen von Niere und Blase | | | 5 | 2 |
| Blasenkarzinomen | 4 | 1 | | |
| Nierenkarzinomen | 1 | 0 | | |
| "Blutkrebs" (Leukämien) | | | 6 | 2 |
| sonstigenMalignomen | | | 10 | 4 |
| Malignomen mit unbekanntem Sitz | | | 15 | 6 |
| Patientinnen mit einer tumorpositiven Familienanamnese gesamt | | | 93 | 35 |

## 2. Klinische Befunde

### 2.1. Klinisches Stadium

Die Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome bei Behandlungsbeginn wurde nach den Richtlinien der FIGO vorgenommen (FIGO 1964).

Tabelle 24 zeigt die Stadieneinteilung bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien. 16,7% der Patientinnen kamen in Stadium I zur Aufnahme, 15,2% in Stadium II, 46,2% in Stadium III und 22,0% in Stadium IV; bei 4 Patientinnen war eine Stadieneinteilung nicht möglich.

Aszites fand sich im Stadium I bei 13,6% der Patientinnen, im Stadium II bei 25,0%, im Stadium III bei 58,2% und im Stadium IV bei 72,4% der Patientinnen (siehe Tabelle 24).

### 2.2. Befragung und Inspektion

#### 2.2.1. Appetitmangel

Von 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien klagten 55% über Appetitmangel (fehlende Angaben: m=9). Appetitmangel wird vom Stadium I (24%) zum Stadium IV (76%) zunehmend häufiger angegeben. Tabelle 25 zeigt die Häufigkeit von Appetitmangel in Abhängigkeit vom Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien.

#### 2.2.2. Schlafstörung

41% von 258 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien gaben an, Schlafstörungen zu haben (fehlende Angaben: m=10).

Tab. 24 Klinisches Stadium der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien nach FIGO (1964)

| Stadium | | | | | mit Aszites | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | N | % | m | % (v.n) | M | % (von N) |
| nicht einstufbar | | | 4 | | | | | |
| I gesamt | | | 44 | 16,7 | | | 6 | 13,6 |
| I a | 24 | 9,1 | | | - | - | | |
| I b | 14 | 5,3 | | | - | - | | |
| I c | 6 | 2,3 | | | 6 | 100,0 | | |
| II gesamt | | | 40 | 15,2 | | | 10 | 25,0 |
| II a | 14 | 5,3 | | | 2 | 14,3 | | |
| II b | 26 | 9,8 | | | 8 | 30,8 | | |
| III | | | 122 | 46,2 | | | 71 | 58,2 |
| IV | | | 58 | 22,0 | | | 42 | 72,4 |
| gesamt | | | 264 | 100,0 | | | 129 | 48,9 |

Tab. 25 Appetitmangel in Abhängigkeit vom Stadium

| Stadium | N | keine Angabe | Appetitmangel $n_1$ | % | kein Appetitmangel $n_2$ | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 44 | 3 | 10 | 24 | 31 | 76 |
| II | 40 | 1 | 14 | 36 | 25 | 64 |
| III | 122 | 4 | 72 | 61 | 46 | 39 |
| IV | 58 | - | 44 | 76 | 14 | 24 |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | 2 | | 1 | |

Tab. 26 Aussehen der Patientinnen in Abhängkeit vom Stadium

| Stadium | N | keine Angabe | Aussehen gut $n_1$ | % | grau, gelblich, plethorisch-livide $n_2$ | % | marastisch $n_3$ | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 44 | 15 | 21 | 72 | 7 | 24 | 1 | 4 |
| II | 40 | 10 | 17 | 57 | 12 | 40 | 1 | 3 |
| III | 122 | 27 | 46 | 48 | 47 | 50 | 2 | 2 |
| IV | 58 | 11 | 17 | 36 | 24 | 51 | 6 | 13 |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | 1 | | 1 | | 1 | |

2.2.3. Stuhlgang

50% von 260 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten keinen normalen Stuhlgang, 39% klagten über Obstipation und 11% über Diarrhoe (fehlende Angaben: m=8).

2.2.4. Miktionsbeschwerden

Über Miktionsbeschwerden klagten 40% von 260 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien (fehlende Angaben: m=8).

2.2.5. Kombination mehrerer Beschwerden

Bei 15% (39 von 262) der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien waren Appetit, Schlaf, Stuhlgang und Miktion normal. 10% (25 von 258) klagten gleichzeitig über Appetitmangel, Schlafstörungen, keinen normalen Stuhlgang und Miktionsbeschwerden, 8% (21 von 258) hatten Obstipation und 2% (4 von 258) Diarrhoe.

2.2.6. Aussehen der Patientinnen

50% von 204 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten ein normales Aussehen, 45% hatten eine graue, gelbliche, plethorisch-livide Gesichtsfarbe und 5% sahen marastisch aus (fehlende Angaben: m=64).

Die Abhängigkeit des Aussehens vom Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 26. Das gute Aussehen nimmt vom Stadium I mit 72% bis zum Stadium IV mit 36% ab, der Anteil der Patientinnen mit grauer, gelblicher, plethorisch-livider Gesichtsfarbe steigt von 24% im Stadium I auf 51% im Stadium IV. Der Anteil der Patientinnen mit marastischem Aussehen ist in den Stadien I - III mit 3% gleichmäßig niedrig und steigt im Stadium IV auf das vierfache (13%) an (siehe Tabelle 26).

2.2.7. Kräftezustand der Patientinnen

43% von 197 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien kamen mit normalem Kräftezustand zur Aufnahme, 48% mit reduziertem und 9% mit stark reduziertem Kräftezustand (fehlende Angaben: m=71).

Den Kräftezustand in Abhängigkeit vom Stadium bei diesen Patientinnen zeigt Tabelle 27. Einen normalen Kräftezustand hatten im Stadium I 70% der Patientinnen und im Stadium IV noch 33%. Mit reduziertem Kräftezustand kamen im Stadium I 30% der Patientinnen zur Aufnahme und im Stadium IV 56%. Stark reduziert war der Kräftezustand im Stadium I bei keiner Patientin, im Stadium II bei 3%, im Stadium III bei 12% und im Stadium IV bei 11% der Patientinnen (siehe Tabelle 27).

2.2.8. Krankheitsgefühl der Patientinnen

61% von 199 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien gaben an, sich krank zu fühlen (fehlende Angaben: m=69).

Die Stadienverteilung bei diesen Patientinnen gibt Tabelle 28. Der Anteil der Patientinnen, die sich krank fühlen, steigt von 37% im Stadium I auf 69% im Stadium IV.
31% der Patientinnen im Stadium IV fühlten sich nicht krank (siehe Tabelle 28).

2.2.9. Hautturgor der Patientinnen

54% von 198 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten einen normalen Hautturgor, bei 7% war die Haut ödematös und bei 39% der Patientinnen ausgetrocknet (fehlende Angaben: m=70).

2.2.10. Vorzeitige Alterung

27% von 199 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien waren vorzeitig gealtert (fehlende Angaben: m=69).

Tab. 27 Kräftezustand in Abhängigkeit vom Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Stadium | N | keine Angabe | Kräftezustand normal | | reduziert | | stark reduziert | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $n_1$ | % | $n_2$ | % | $n_3$ | % |
| I | 44 | 17 | 19 | 70 | 8 | 30 | - | - |
| II | 40 | 11 | 15 | 52 | 13 | 45 | 1 | 3 |
| III | 122 | 30 | 34 | 37 | 47 | 51 | 11 | 12 |
| IV | 58 | 12 | 15 | 33 | 26 | 56 | 5 | 11 |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | 1 | | 1 | | 1 | |

Tab. 28 Krankheitsgefühl in Bezug auf das Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Stadium | N | keine Angabe | Krankheitsgefühl vorhanden | | nicht vorhanden | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $n_1$ | % | $n_2$ | % |
| I | 44 | 17 | 10 | 37 | 17 | 63 |
| II | 40 | 11 | 15 | 52 | 14 | 48 |
| III | 122 | 31 | 61 | 67 | 30 | 33 |
| IV | 58 | 9 | 34 | 69 | 15 | 31 |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | 1 | | 2 | |

## 2.3. Klinische und laborchemische Befunde

### 2.3.1. Blutgruppe der Patientinnen

Die Verteilung der Blutgruppen bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien gibt Tabelle 29.

Die Häufigkeit der Blutgruppe A verhält sich unter den Patientinnen zu der Häufigkeit der Blutgruppe O wie:

$$A : O = 129 : 83 = 1,55.$$

### 2.3.2. Adipositas bei den Patientinnen

Das Ausmaß der Adipositas wird nach der Formel von BROCCA angegeben:

$$\text{Übergewicht} = \text{Gewicht} - (\text{Größe} - 100).$$

69% von 257 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien haben eine Abweichung von $\pm$10 kg vom Normalgewicht. Mehr als 10 kg Übergewicht haben 21% der Patientinnen, mehr als 10 kg Untergewicht 9%. Die Gewichtsverteilung der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 30 und Abbildung 4.

### 2.3.3. Hypertonus

15% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten bei der stationären Aufnahme einen Blutdruck von mehr als 160/95 mmHg, systolisch und/oder diastolisch.

### 2.3.4. Diabetes mellitus bei den Patientinnen

9% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien litten an einem manifesten Diabetes mellitus. Die Behandlung des Diabetes mellitus bei diesen Patientinnen zeigt Tabelle 31.

Tab. 29 Blutgruppenverteilung bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Blutgruppe | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 15 | |
| A | 129 | 51 |
| B | 26 | 10 |
| O | 83 | 33 |
| AB | 15 | 6 |
| gesamt | 253 | 100 |

Tab. 30 Übergewicht bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Übergewicht | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 11 | |
| 26 und mehr kg | 14 | 5 |
| 21 - 25 kg | 5 | 2 |
| 16 - 20 kg | 15 | 6 |
| 11 - 15 kg | 21 | 8 |
| 6 - 10 kg | 41 | 16 |
| 0 - 5 kg | 55 | 21 |
| 0 - -5 kg | 45 | 18 |
| -6 - -10 kg | 37 | 14 |
| -11 - -15 kg | 17 | 7 |
| unter -15 kg | 7 | 3 |
| gesamt | 257 | 100 |

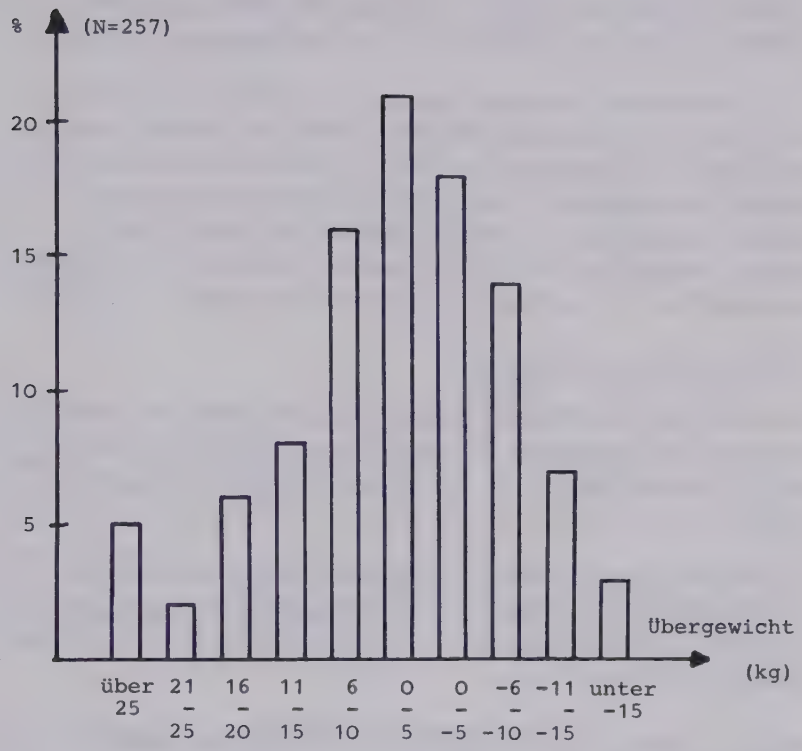


Abb. 4 Übergewicht bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

Tab. 31 Diabetesbehandlung bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| | N | % |
|---|---|---|
| kein Diabetes mellitus | 244 | 91 |
| Diät und/oder orale Antidiabetika | 17 | 6 |
| Insulin | 3 | 1 |
| unbehandelter Diabetes mellitus | 4 | 2 |

### 2.3.5. Serum-Cholesterin bei den Patientinnen

86% von 245 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten einen normalen Cholesterinspiegel im Serum (150-220 mg/100ml). Bei 11% war der Cholesterinspiegel erhöht und bei 2% erniedrigt (fehlende Angaben: m=23).

Den Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegel und Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 32. In den Stadien I, III und IV hatten jeweils 10% der Patientinnen einen erhöhten Cholesterinspiegel im Serum, im Stadium II waren es doppelt so viele (21%). Einen erniedrigten Cholesterinspiegel hatten nur 5% der Patientinnen im Stadium III (siehe Tabelle 32).

### 2.3.6. Serum-Triglyzeride

Bei 94% von 257 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien waren die Triglyzeride im Serum normal (70-140 mg/100ml), bei 4% erhöht und bei 2% erniedrigt (fehlende Angaben: m=11).

2% von 245 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte im Serum, bei einer Patientin waren die Cholesterin- und Triglyzeridwerte erniedrigt.

### 2.3.7. Elektrolytverschiebungen bei den Patientinnen

Bei 56% von 247 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien waren ein oder mehrere Serumbestandteile pathologisch verändert (fehlende Angaben: m=21). Die häufigsten Veränderungen bei diesen Patientinnen zeigt Tabelle 33.

Ein erniedrigtes Serumeiweiß fand sich bei 19% von 247 Patientinnen, ein erniedrigtes Albumin bei 12%, ein erhöhter Harnstoff bei 15% und ein erniedrigtes Serumeisen bei 12% der Patientinnen. Alle anderen pathologischen Serumveränderungen waren jeweils bei weniger als 5% der Patientinnen zu finden (siehe Tabelle 33).

Tab. 32 Cholesterinspiegel im Serum in Bezug auf das Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Stadium | N | keine Angabe | Cholesterinspiegel normal (150-220 mg/100ml) $n_1$ | % | erhöht $n_2$ | % | erniedrigt $n_3$ | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 44 | 5 | 35 | 90 | 4 | 10 | - | - |
| II | 40 | 6 | 27 | 79 | 7 | 21 | - | - |
| III | 122 | 8 | 97 | 85 | 11 | 10 | 6 | 5 |
| IV | 58 | 3 | 49 | 89 | 6 | 11 | - | - |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | 3 | | - | | - | |

Tab. 33 Pathologische Serumwerte bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

ohne Angabe m = 21

| Serumbestandteil | Normbereich | erniedrigt $n_1$ (N=247) | % | erhöht $n_2$ (N=247) | % |
|---|---|---|---|---|---|
| Serumeiweiß | 6,7-8,7 g/100ml | 48 | 19 | 4 | 2 |
| Albumin | 3,5-5,2 g/100ml | 30 | 12 | 6 | 2 |
| Harnstoff | bis 46 mg/100ml | - | - | 36 | 15 |
| Eisen | 80-140 µg/100ml | 29 | 12 | 4 | 2 |
| Kalium | 3,6-5,2 mval/l | 11 | 4 | 4 | 2 |
| Natrium | 130-150 mval/l | 5 | 2 | 11 | 4 |
| Kalzium | 4,1-5,8 mval/l | 10 | 4 | - | - |
| Chlorid | 96-110 mval/l | 9 | 4 | 7 | 3 |
| Kreatinin | bis 1,2 mg/100ml | - | - | 8 | 3 |
| Harnsäure | 1,8-7,6 mg/100ml | - | - | 10 | 4 |

## 2.3.8. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

Bei 86% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien war die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) auf Werte über 11 mm in der 1. Stunde und/oder 20 mm in der 2. Stunde beschleunigt.

Die Beziehung zwischen beschleunigter BSG und Stadium bei diesen Patientinnen zeigt Tabelle 34. Der Anteil der Patientinnen mit einer beschleunigten BSG (über 11/20 mm) steigt von 73% im Stadium I auf 98% im Stadium IV (siehe Tabelle 34).

## 2.3.9. Hämoglobinkonzentration

Bei 42% von 267 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien lag die Hämoglobinkonzentration (Hb) im Normbereich (13-16 g/100ml). 58% der Patientinnen hatten ein Hb unter 13 g/100ml und eine Patientin hatte ein Hb über 16 g/100ml (fehlende Angaben: m=1).

Die Beziehung zwischen Hämoglobinkonzentration und Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 35. Der Anteil der Patientinnen mit einem Hb unter 13 g/100ml steigt von 44% im Stadium I auf 66% im Stadium IV an (siehe Tabelle 35).

## 2.3.10. Hämatokrit

Bei 42% von 192 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien lag der Hämatokritwert im Normbereich (40,0-50,0%).
57% hatten einen erniedrigten Hämatokrit und 1% einen erhöhten (fehlende Angaben: m=76).

Tab. 34 BSG-Beschleunigung in Abhängigkeit vom Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Stadium | | BSG über 11/20 mm | | BSG im Normbereich | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | $n_1$ | % | $n_2$ | % |
| I | 44 | 32 | 73 | 12 | 27 |
| II | 40 | 34 | 85 | 6 | 15 |
| III | 122 | 105 | 86 | 17 | 14 |
| IV | 58 | 57 | 98 | 1 | 2 |
| nicht einstufbar | 4 | 3 | | 1 | |

Tab. 35 Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit vom Stadium bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Stadium | | keine Angabe | Hämoglobinkonzentration normal | | unter 13 g/100ml | | über 16 g/100ml | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | | $n_1$ | % | $n_2$ | % | $n_3$ | % |
| I | 44 | 1 | 24 | 56 | 19 | 44 | - | - |
| II | 40 | - | 18 | 45 | 22 | 55 | - | - |
| III | 122 | - | 50 | 41 | 72 | 59 | - | - |
| IV | 58 | - | 19 | 33 | 38 | 66 | 1 | 2 |
| nicht einstufbar | 4 | - | 1 | | 3 | | - | |

2.3.11. Leukozyten

63% von 267 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten eine normale Leukozytenzahl (3800-8000/$mm^3$). Bei 31% der Patientinnen lag die Leukozytenzahl über 8000/$mm^3$ und bei 6% unter 3800/$mm^3$ (fehlende Angaben: m=1).

2.3.12. Kombination mehrerer Blutkörperchenwerte

Bei 6% der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien waren sowohl BSG, als auch Hb, Hämatokrit (HK) und Leukozyten im Normbereich. Bei 25% von 267 Patientinnen waren Hb, HK und Leukozytenzahl normal (fehlende Angaben: m=1).

Nur eine beschleunigte BSG bei normalem Hb, HK und Leukozytenzahl hatten 22% von 267 Patientinnen (fehlende Angaben: m=1).

53% von 267 Patientinnen hatten eine beschleunigte BSG und eine normale Leukozytenzahl (fehlende Angaben: m=1); 28% der Patientinnen hatten eine beschleunigte BSG und eine erhöhte Leukozytenzahl.

Normale Leukozytenzahl, beschleunigte BSG und erniedrigtes Hb hatten 33% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien.

Bei 16% von 267 Patientinnen waren die BSG beschleunigt, die Leukozytenzahl erhöht und das Hb erniedrigt (fehlende Angaben: m=1).

2.3.13. Bakteriurie bei den Patientinnen

43% von 267 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten $10^5$ Keime und mehr in 1 ml Harn (fehlende Angaben: m=1); im Stadium I waren es 34%, im Stadium II 40%, im Stadium III 45% und im Stadium IV 47% (nicht einstufbar: m=2).

2.3.14. Tepmperatur bei der stationären Aufnahme

11% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten bei der stationären Aufnahme in die Universitäts-Frauenklink Tübingen eine Temperatur über 37,8°C (rektal); im Stadium I waren es 5%, im Stadium II 10%, im Stadium III 11% und im Stadium IV 17%.

## 3. Symptome beim Ovarialkarzinom

Tabelle 36 gibt einen Überblick über die Häufigkeit einzelner Symptome bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien.

Mit 71% wurden Schmerzen als häufigstes Symptom angegeben, gefolgt von Leibesvergrößerung mit 57%, Aszites mit 48%, Druck auf Blase und Darm mit 41% und Gewichtsabnahme mit 41%. Die übrigen Symptome hatten eine Häufigkeit unter 20% (siehe Tabelle 36).

Keine Symptome hatten lediglich 3 Patientinnen (1%).

Bei 11% der Patientinnen war nur ein einziges Symptom zum Zeitpunkt der Diagnose des Ovarialtumors vorhanden: 6% hatten nur Schmerzen, je 2% nur eine Leibesvergrößerung bzw. Blutungsanomalien und 0,4% nur einen Aszites.

Die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens zweier Symptome ist in Tabelle 37 zusammengestellt.

Mit 37% traten am häufigsten gleichzeitig Schmerzen und eine Leibesvergrößerung auf, gefolgt von den Symptomkombinationen Leibesvergrößerung - Aszites mit 37% und Schmerzen - Druck auf Blase und Darm mit 33%; siehe Tabelle 37.

Tabelle 38 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Symptomkombinationen mit 3 Symptomen.

25% der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien hatten gleichzeitig Schmerzen, eine Leibesvergrößerung und Aszites. Die anderen Kombinationen aus 3 Symptomen traten jeweils bei weniger als 20% der Patientinnen auf (siehe Tabelle 38).

Tab. 36 Symptome beimOvarialkarzinom

| Symptom | n (N=268) | % |
|---|---|---|
| Schmerzen | 189 | 71 |
| Leibesvergrößerung | 152 | 57 |
| Aszites | 129 | 48 |
| Druck auf Blase und Darm | 111 | 41 |
| Gewichtsabnahme | 109 | 41 |
| Ödeme an den unteren Extremitäten | 49 | 18 |
| Blutungsanomalien | 45 | 17 |
| Fluor | 26 | 10 |
| Meigs-Syndrom | 16 | 6 |
| Blut beim Stuhlgang bzw. Wasserlassen | 13 | 5 |
| endokrine Zeichen | 9 | 3 |
| ohne Symptome | 3 | 1 |

Tab. 37 Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von Kombinationen zweier Symptome beim Ovarialkarzinom

| Symptomkombination | n (N=268) | % |
|---|---|---|
| Schmerzen - Leibesvergrößerung | 100 | 37 |
| Leibesvergrößerung - Aszites | 99 | 37 |
| Schmerzen - Druck auf Blase und Darm | 88 | 33 |
| Schmerzen - Aszites | 87 | 32 |
| Schmerzen - Gewichtsabnahme | 86 | 32 |
| Leibesvergrößerung - Druck auf Blase und Darm | 71 | 26 |
| Leibesvergrößerung - Gewichtsabnahme | 66 | 25 |
| Aszites - Gewichtsabnahme | 66 | 25 |
| Druck auf Blase und Darm - Gewichtsabnahme | 63 | 24 |
| Aszites - Druck auf Blase und Darm | 61 | 23 |

Tab. 38 Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von Kombinationen dreier Symptome beim Ovarialkarzinom

| Symptomkombination | n | % (N=268) |
|---|---|---|
| Schmerzen - Leibesvergrößerung - Aszites | 66 | 25 |
| Schmerzen - Leibesvergrößerung - Druck auf Blase und Darm | 52 | 19 |
| Schmerzen - Druck auf Blase und Darm - Gewichtsabnahme | 51 | 19 |
| Leibesvergrößerung - Aszites - Gewichtsabnahme | 51 | 19 |
| Schmerzen-Leibesvergrößerung - Gewichtsabnahme | 49 | 18 |
| Leibesvergrößerung - Aszites - Druck auf Blase und Darm | 49 | 18 |
| Schmerzen -Aszites - Gewichtsabnahme | 48 | 18 |
| Schmerzen - Aszites - Druck auf Blase und Darm | 46 | 17 |
| Leibesvergrößerung - Druck auf Blase und Darm - Gewichtsabnahme | 41 | 15 |
| Aszites - Druck auf Blase und Darm - Gewichtsabnahme | 38 | 14 |

Die Beziehungen zwischen den 5 häufigsten Symptomen und dem Stadium bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien zeigt Tabelle 39.

Der Anteil der Patientinnen mit Schmerzen steigt von 59% im Stadium I auf jeweils 76% im Stadium III und IV an. Eine Leibesvergrößerung tritt im Stadium I bei 41% und im Stadium IV bei 64% der Patientinnen auf.

Die Häufigkeit des Auftretens von Aszites steigt von 14% im Stadium I auf 72% im Stadium IV an.

Der Anteil der Patientinnen, die einen Druck auf Blase und Darm verspürten, steigt von 20% im Stadium I auf 48% im Stadium IV an. Der Anteil der Patientinnen mit einer Gewichtsabnahme steigt von 9% im Stadium I auf 64% im Stadium IV an (siehe Tabelle 39).

Tab. 39 Häufigkeit einzelner Symptome in Abhänigkeit vom Stadium bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Stadium | | Symptom | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Schmerzen | | Leibesvergrößerung | | Aszites | | Druck auf Blase und Darm | | Gewichtsabnahme | |
| | N | $n_1$ | % | $n_2$ | % | $n_3$ | % | $n_4$ | % | $n_5$ | % |
| I | 44 | 26 | 59 | 18 | 41 | 6 | 14 | 9 | 20 | 4 | 9 |
| II | 40 | 25 | 63 | 18 | 45 | 10 | 25 | 15 | 38 | 14 | 35 |
| III | 122 | 93 | 76 | 77 | 63 | 71 | 58 | 56 | 46 | 51 | 42 |
| IV | 58 | 44 | 76 | 37 | 64 | 42 | 72 | 28 | 48 | 37 | 64 |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | | 2 | | - | | 3 | | 3 | |

## 4. Diagnose und Behandlung der Ovarialkarzinome durch den ersten Arzt vor der Aufnahme in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen

### 4.1. Erster Hinweis auf das Ovarialkarzinom

Tabelle 40 zeigt, welche Untersuchung bei den 268 Patientinnen den ersten Hinweis auf das Ovarialkarzinom gab.

Bei 74% von 262 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien gab die Inspektion und Palpation den ersten Hinweis auf den Tumor. Bei 8% war es ein Zufallsbefund bei einer Operation aus einem anderen Grund und bei 8% gab eine Röntgendarstellung des Abdomens, des Darms oder der Nieren und der ableitenden Harnwege den ersten Hinweis auf das Ovarialkarzinom (fehlende Angaben: m=6); siehe Tabelle 40.

### 4.2. Behandlung der Karzinom-Symptome bei den Patientinnen

Bei 92% von 265 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien wurden die Karzinom-Symptome vor der Aufnahme in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen nicht behandelt. 8% der Patientinnen wurden gynäkologisch untersucht, aber eine falsche Diagnose gestellt (fehlende Angaben: m=3). Tabelle 42 zeigt die Fehldiagnose und Untersuchungen, die hierzu führten, bei diesen 21 Patientinnen.

Tab. 40 Erster Hinweis auf das Ovarialkarzinom

| Art der Untersuchung | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 6 | |
| Inspektion und Palpation | 197 | 75 |
| Zufallsbefund bei Operation | 22 | 8 |
| Röntgendarstellung von Abdomen, Darm, Nieren, Ureteren und Blase | 21 | 8 |
| Abrasio | 7 | 3 |
| gezielte Operation | 5 | 2 |
| sonstige | 10 | 4 |
| gesamt | 262 | 100 |

## 5. Erste Arztwahl und Verzögerung durch Patientin und Arzt

### 5.1. Konsulation erster Arzt

63% von 263 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien suchten als erstes einen praktischen Arzt auf, 19% einen Gynäkologen und 8% einen sonstigen Facharzt (fehlende Angaben: m=5).
Tabelle 41 zeigt, welchen Arzt die Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien mit ihren Symptomen zuerst aufsuchten.

Tab. 41 Konsulation erster Arzt der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien (N=263)

| zuerst aufgesuchter Arzt | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 5 | |
| praktischer Arzt | 166 | 63 |
| Gynäkologe | 49 | 19 |
| Krankenhaus | 12 | 5 |
| Ambulanz der Universitäts-Frauenklinik Tübingen | 6 | 2 |
| Vorsorgeuntersuchung | 3 | 1 |
| Heilpraktiker bzw. Hebamme | 3 | 1 |
| übrige Fachärzte | 22 | 8 |
| sonstige | 2 | 1 |
| gesamt | 263 | 100 |

Tab. 42 Bei der Erstuntersuchung nicht erkannte Ovarialkarzinome

| | Fehldiagnose | Art der gynäkologischen Untersuchung | Verzögerung bis Behandlungsbeginn |
|---|---|---|---|
| 1. Pat. | Ut. myomatosus | Narkoseuntersuchung | ca. 4 Monate |
| 2. Pat. | Myom | Insp.+ Palp. | 2-3 Monate |
| 3. Pat. | unspezifische Proktitis | Insp.+ Palp. | 2 Monate |
| 4. Pat. | Korpus- oder Zervixhöhlenkarzinom | Probeexzision | ca. 2 Monate |
| 5. Pat. | Größenzunahme des Ovars | Insp.+ Palp., keine Therapie | 4 Monate |
| 6. Pat. | Ut. myomatosus | Vorsorgeunters. | 5 Monate |
| 7. Pat. | o.B. | Insp.+ Palp. | 9 Monate |
| 8. Pat. | Kollumkarzinom: exophytisch wachsendes Ca an der Portio | Insp.+ Palp. | ca. 1 Monat |
| 9. Pat. | V.a. Korpus-Ca | Insp.+ Palp. | 10 Tage |
| 10. Pat. | Ut. myomatosus | Insp.+ Palp. | ca. 1 Monat |
| 11. Pat. | großer Uterus myomatosus | Insp., Palp., Abrasio | 3 Monate |
| 12. Pat. | Postmenopausenblutung; o.B. | Untersuchung durch Hausarzt | 1 Monat |
| 13. Pat. | Adnexitis mit Peritonealreizung | Insp.+ Palp. | 2-3 Monate |
| 14. Pat. | Douglas-Abszeß, Appendizitis | Insp.+ Palp. | 1 Monat |
| 15. Pat. | Subileus | Abrasio: unauffällig | 5-6 Wochen |
| 16. Pat. | Kolpitis, Postmenopausenblutung, sonst o.B. | Abrasio, Therapie: Östrogensalbe | 4 Monate |
| 17. Pat. | Hormonmangel, Mykose | Abstrich: o.B.; Hormontherapie und Supp. gegen Mykose | 4 Monate |
| 18. Pat. | o.B.; Blähung und Verstopfung | Insp.+ Palp. | 2 Monate |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 19. Pat. | -Schmierblutung und hohes Fieber: Abszeß am Eierstock | Abrasio | 18 Monate |
| | -metast. Tumorgewebe im Netz | Laparotomie: prim. Ovarialkarzinom nicht entdeckt | 2-6 Monate |
| 20. Pat. | Aszites | Vorsorgeuntersuchung durch Hausarzt; Therapie: "Wassertabletten" | 3 Monate |
| 21. Pat. | Lymphknotenmetastase | Lymphknotenexstirpation | 5 Wochen |

Tab. 43 Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Arztgang bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 29 | |
| 0 - 14 Tage | 83 | 35 |
| 15 - 30 Tage | 43 | 18 |
| 1 - 3 Monate | 67 | 28 |
| 3 - 6 Monate | 23 | 10 |
| 6 - 9 Monate | 7 | 3 |
| 9 - 12 Monate | 7 | 3 |
| 1 - 2 Jahre | 7 | 3 |
| über 2 Jahre | 2 | 1 |
| gesamt | 239 | 101 |

## 5.2. Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Arztgang

Tab. 43 zeigt, wieviel Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Arztgang bei den Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien lag.

35% von 239 Patientinnen warteten vom ersten Auftreten der Symptome bis zu 14 Tagen, bis sie einen Arzt aufsuchten, 18% 14-30 Tage, 28% 1-3 Monate und 10% warteten 3-6 Monate. Die restlichen Patientinnen warteten länger als 6 Monate (fehlende Angaben: m=29); siehe Tabelle 43.

Insgesamt warteten 81% der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien nicht länger als 3 Monate, bis sie einen Arzt aufsuchten und insgesamt 91% nicht länger als 6 Monate.

Den Zusammenhang zwischen dem Zeitraum vom ersten Auftreten der Symptome bis zum ersten Arztgang und dem Stadium zeigt Tabelle 44.

Im Stadium I warteten insgesamt 69% der Patientinnen bis zu 3 Monaten mit dem ersten Arztgang, im Stadium II 81%, im Stadium III 85% und im Stadium IV 80%. Bis zu 6 Monaten warteten insgesamt im Stadium I 89%, im Stadium II 95%, im Stadium III 92% und im Stadium IV 85% (siehe Tabelle 44).

## 5.3. Iatrogene fatale Pause

Tabelle 45 zeigt, wieviel Zeit zwischen dem ersten Arztbesuch der Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien und Diagnosestellung verstrich.

Bei 6% von 258 Patientinnen wurde sofort die richtige Diagnose gestellt. Bei 51% dauerte es bis zu einem Monat, bei 26% 1-3 Monate und bei 17% der Patientinnen dauerte es über 3 Monate, bis die Diagnose Ovarialkarzinom gestellt wurde (fehlende Angaben: m=9); siehe Tabelle 45.

Tab. 44 Zeitraum vom Auftreten der Symptome bis zum ersten Arztgang in Abhängigkeit vom Stadium

| Stadium | N | keine Angaben | Zeit bis zum ersten Arztgang: 0 - 3 Monate $n_1$ | % | 3 - 12 Monate $n_2$ | % | über 12 Monate $n_3$ | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 44 | 9 | 24 | 69 | 8 | 23 | 3 | 9 |
| II | 40 | 3 | 30 | 81 | 5 | 14 | 2 | 5 |
| III | 122 | 13 | 93 | 85 | 14 | 13 | 2 | 2 |
| IV | 58 | 3 | 44 | 80 | 10 | 18 | 1 | 2 |
| nicht einstufbar | 4 | 1 | 2 | | - | | 1 | |

Tab. 45 Iatrogene fatale Pause

| Verzögerung | N | % |
|---|---|---|
| ohne Angabe | 9 | |
| keine | 15 | 6 |
| 0 - 1 Monat | 132 | 51 |
| 1 - 3 Monate | 67 | 26 |
| 3 - 6 Monate | 28 | 11 |
| 6 - 9 Monate | 10 | 4 |
| über 9 Monate | 6 | 2 |
| gesamt | 258 | 100 |

Bei insgesamt 57% der Patientinnen betrug die iatrogene fatale Pause bis zu einem Monat, bei insgesamt 83% bis zu 3 Monaten und bei insgesamt 94% bis zu 6 Monaten.

Tabelle 46 gibt anamnestische Einzelheiten bei den 6 Patientinnen, bei denen die iatrogene fatale Pause mehr als 9 Monate betrug.

Tab. 46 6 Fälle mit Adenokarzinom der Ovarien mit einer iatrogenen fatalen Pause von mehr als 9 Monaten

| | | |
|---|---|---|
| 1. Pat. | vor 12 Monaten | Krankenhaus (Innere): nichts pathologisches gefunden |
| | vor 9 Monaten | gynäkologische Untersuchung: alles o.B. |
| | seit 1 Monat | -intermittierende Temp. bis 38,5°C, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Erbrechen<br>-Druckgefühl im Abdomen<br>-rezidiv. ziehende Schmerzen im mittleren und linken Unterbauch |
| | Verzögerung durch die Patientin: ca. 1 Monat | |
| | Stadium IV mit Aszites | |
| 2. Pat. | seit 12 Monaten | -Kreuzschmerzen, besonders bei der Periode, und krampfartige Schmerzen im Unterbauch, besonders in den ersten Tagen der Periode<br>-leichter gelblicher Fluor |
| | vor 12 Monaten | Gynäkologe: chron. Adnexitis. Bei Kontrollen keine Veränderungen |
| | vor 5 Monaten | Kontrolluntersuchung in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen: kein pathologischer Befund |
| | vor 1 Monat | erste Palpation des Tumors (in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen) |
| | Verzögerung durch die Patientin: | rezidiv. Beschwerden schon seit 5 Jahren. Seit 12 Monaten in dauernder Behandlung |
| | Stadium I a | |

3. Pat. seit 5 Jahren verstärkt Ausfluß, deshalb:
vor 12 Monaten gynäkologische Untersuchung: Abrasio, seitdem kein Ausfluß mehr. Danach vermehrt unklare Unterbauchbeschwerden. Damit zum Hausarzt und dann zum Gynäkologen: fraktionierte Abrasio
jetzt bei gynäkologischer Untersuchung wurde der Tumor getastet
Verzögerung durch die Patientin: ca. 4 Jahre
Stadium III

4. Pat. seit 18 Monaten leichte Postmenopauseblutungen, die sich regelmäßig wiederholen; deshalb:
vor 18 Monaten zum Hausarzt und von dort zum Urologen, bei dem sie bis zur Diagnosestellung in Behandlung war.
seit 6 Monaten Ausfluß
seit 1 Monat prätibiale Ödeme bds. (rechts mehr als links)
seit 1 Woche Auftreibung des Leibes
vor 2 Wochen Abrasio, die zur Diagnose führte.
Verzögerung durch die Patientin: weniger als 14 Tage
Stadium III mit Aszites

5. Pat. vor 20 Jahren "Befund an den Eierstöcken": stationäre Behandlung und Punktion
vor 18 Monaten wegen Schmierblutung und hohem Fieber zum Hausarzt und von dort zum Gynäkologen: Abrasio. Diagnose: "Platzen eines Abszesses am Eierstock"
vor 6 Monaten wieder Schmierblutung
vor 1 Monat Laparotomie: metastatisches Tumorgewebe in einer PE aus dem Netz
Verzögerung durch die Patientin: 1-3 Monate
Stadium III

6. Pat. seit 24 Monaten zum Hausarzt wegen: Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, die sich in unregelmäßigen Abständen wiederholt haben.
Diagnose und Therapie unbekannt.
seit 12 Monaten zunehmende Vergrößerung des Leibes
vor 6 Wochen kolikartige Schmerzen im Abdomen mit Schüttelfrost und Erbrechen
vor 2 Wochen fragliche Gallenkolik
Verzögerung durch die Patientin: keine
Stadium III

## 6. Befunde bei früheren gynäkologischen Untersuchungen und Operationen aus anderem Grund

### 6.1. Früherer gynäkologischer Befund

Bei 50% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien wurde schon früher, vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms ein gynäkologischer Befund erhoben. Bei 89% dieser Patientinnen waren dabei die Ovarien o.B. und bei 11% wurden Veränderungen an den Ovarien festgestellt (fehlende Angaben: m=2).

Tabelle 47 zeigt bei den 117 Patientinnen, wann die letzte gynäkologische Untersuchung vor der Diagnosestellung stattfand, bei der kein pathologischer Befund an den Ovarien erhoben wurde. Bei 4% von 130 Patientinnen, bei denen ein früherer gynäkologischer Befund vorlag, war 0-1 Monat vor der Diagnosestellung noch kein pathologischer Befund an den Ovarien erhoben worden. Bei 6% waren die Ovarien 1-3 Monate vor der Diagnosestellung noch o.B., bei 10% noch 3-6 Monate, bei 9% noch 6-9 Monate und bei 8% noch 9-12 Monate vor der Diagnosestellung (siehe Tabelle 47).

Bei insgesamt 37% von 130 Patientinnen wurde bei einer gynäkologischen Untersuchung innerhalb des letzten Jahres vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms kein pathologischer Befund an den Ovarien erhoben. Die Stadienverteilung bei diesen 48 Patientinnen zeigt Tabelle 48.

25% der 48 Patientinnen mit einem unauffälligen Befund an den Ovarien bei einer gynäkologischen Untersuchung innerhalb des letzten Jahres vor Diagnosestellung waren bei der Diagnose des Ovarialkarzinoms im Stadium I, 15% im Stadium II, 42% im Stadium III und 19% im Stadium IV (siehe Tabelle 48).

Tab. 47 Letzte gynäkologische Untersuchung vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms, bei der die Ovarien noch unauffällig waren

| Zeit der letzten gynäkologischen Untersuchung | N | % (von 130) |
|---|---|---|
| ohne Zeitangabe | 2 | |
| bis vor 1 Monat | 5 | 4 |
| bis vor 1 - 3 Monaten | 8 | 6 |
| bis vor 3 - 6 Monaten | 13 | 10 |
| bis vor 6 - 9 Monaten | 12 | 9 |
| bis vor 9 - 12 Monaten | 10 | 8 |
| bis vor 1 - 1,5 Jahren | 4 | 3 |
| bis vor 1,5 - 2 Jahren | 9 | 7 |
| bis vor 2 - 3 Jahren | 12 | 9 |
| bis vor 3 - 4 Jahren | 3 | 2 |
| bis vor 4 - 5 Jahren | 2 | 2 |
| bis vor 5 - 10 Jahren | 13 | 10 |
| vor mehr als 10 Jahren | 24 | 18 |
| gesamt | 115 | 88 |

Tab. 48 Stadienverteilung bei den 48 Patientinnen mit einem unauffälligen Befund an den Ovarien innerhalb des letzten Jahres vor Diagnosestellung

| Stadium | N | % | mit Aszites m | % (von N) |
|---|---|---|---|---|
| I | 12 | 25 | 2 | 17 |
| II | 7 | 15 | 2 | 29 |
| III | 20 | 42 | 10 | 50 |
| IV | 9 | 19 | 7 | 78 |
| gesamt | 48 | 101 | | |

Tabelle 49 zeigt bei den 15 Patientinnen mit einem Befund an den Ovarien bei einer früheren gynäkologischen Untersuchung (siehe oben), was dabei diagnostiziert worden ist und wie lange vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms.

Tab. 49 15 Patientinnen mit einem früheren Befund an den Ovarien

| | Zeit zwischen Befund und Diagnose | Befund an den Ovarien |
|---|---|---|
| 1. Pat. | 7 Wochen | pflaumengroßer, derber, indolenter, mehrhöckeriger Tumor |
| | 3 Wochen | apfelsinengroßer, derber, indolenter, mehrhöckeriger Tumor |
| 2. Pat. | 4-5 Monate | Ca-Vorsorge: "alte Entzündung"; Therapie: Bestrahlung (KW?) |
| | 3 Wochen | Hausarzt: Leistenbruch |
| 3. Pat. | 7 Monate | Ovarialzyste rechts, pflaumengroß |
| | 2 Monate | Zyste im Innern etwas derb |
| 4. Pat. | 4 Monate | Gynäkologe: Vergrößerung des Ovars (keine Therapie); jetzt erneute Größenzunahme |
| 5. Pat. | 9,5 Monate | Arzt: "Veränderungen im Unterbauch", Kreuzschmerzen. Patientin wollte sich nicht operieren lassen |
| 6. Pat. | 11 Monate | Knoten wurde falsch gedeutet |
| 7. Pat. | ca. 1 Jahr | mandarinengroße Ovarialzyste rechts, halbjährliche Kontrollen vorgeschlagen |

| | | |
|---|---|---|
| 8. Pat. | 13 Monate | "leichte Unterleibsentzündung" |
| 9. Pat. | seit 20 Jahren<br>1,5 Jahre | "Befund an den Eierstöcken"<br>"Platzen eines Abszesses am Eierstock" |
| 10. Pat. | 4 Jahre | wegen rezidiv. Unterbauchschmerzen nach Unterkühlung Narkoseuntersuchung: "doppelseitige, etwa hühnereigroße Resistenzen an beiden Adnexen"; Diagnose: V.a. doppelseitige Ovarialendometriose |
| 11. Pat. | 4 Jahre | "gynäkologisch etwas nicht in Ordnung" |
| 12. Pat. | 4 Jahre | Adnextumor rechts (Zyste) |
| 13. Pat. | 8 Jahre | Tubendurchblasung: Saktosalpingen beiderseits, primäre Sterilität |
| 14. Pat. | 10 Jahre | Ovarialzyste rechts (gutartig); regelmäßige Kontrollen wurden angeordnet |
| 15. Pat. | 10 Jahre | V.a. Doppelmißbildung und Adnextumor rechts. |

## 6.2. Frühere Laparotomie aus anderem Grund

34% der 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien mußten sich bereits früher, vor der Diagnose des Ovarialtumors, einer Laparotomie aus einem anderen Grund unterziehen. Bei 89% dieser 92 Patientinnen waren dabei die Ovarien unauffällig, bei 11% wurden schon bei der früheren Laparotomie Veränderungen an den Ovarien festgestellt, bzw. wurde die Laparotomie wegen Veränderungen an den Ovarien durchgeführt.

Tabelle 50 zeigt, aus welchem Grund bei den 92 Patientinnen früher eine Laparotomie durchgeführt wurde.

Bei 28% der 82 Patientinnen mit unauffälligen Ovarien wurde früher wegen Erkrankungen an den Genitalorganen laparotomiert und bei 88% wegen Erkrankungen an den übrigen Bauchorganen. Bei 50% der 82 Patientinnen wurde früher eine Appendektomie durchgeführt und bei 29% eine Cholezystektomie (siehe Tabelle 50).

Die Latenzzeit zwischen Appendektomie bzw. Cholezystektomie und Diagnose des Ovarialkarzinoms bei den Patientinnen mit unauffälligen Ovarien bei der früheren Laparotomie zeigt Tabelle 51.

Bei 90% der 10 Patientinnen mit Veränderungen an den Ovarien schon bei der früheren Laparotomie wurde diese wegen Erkrankungen an den Genitalorganen durchgeführt und bei 60% wegen Erkrankungen an den übrigen Bauchorganen. Bei 5 dieser Patientinnen wurde früher die Appendix entfernt und bei einer Patientin die Gallenblase (siehe Tabelle 50).

Tabelle 52 zeigt bei den 10 Patientinnen mit schon bei der früheren Laparotomie festgestellten Veränderungen an den Ovarien, welche Operation damals durchgeführt wurde und wie lange vor der Diagnose des Ovarialkarzinoms.

Tab. 50 Frühere Laparotomie aus anderem Grund bei den 268 Patientinnen mit Adenokarzinom der Ovarien

| Grund der Laparotomie | Befand an den Ovarien unauffällig | % | Veränderungen | % | gesamt (N=268) | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $m_1$ | | $m_2$ | | n | |
| Genitalorgane | 23 | 28 | 9 | 90 | 32 | 12 |
| einseitige Adnexektomie | - | - | 6 | 60 | 6 | 2 |
| Ovarialzystektomie | - | - | 5 | 50 | 5 | 2 |
| Tubenexstirpation | 3 | 4 | - | - | 3 | 1 |
| abd. Hysterektomie | 6 | 7 | 2 | 20 | 8 | 3 |
| vag. Hysterektomie | 3 | 4 | 1 | 10 | 4 | 1 |
| Myomoperation | 5 | 6 | - | - | 5 | 2 |
| sonstige | 9 | 11 | - | - | 9 | 3 |
| übrige Bauchorgane | 72 | 88 | 6 | 60 | 78 | 29 |
| Appendektomie | 41 | 50 | 5 | 50 | 46 | 17 |
| Cholezystektomie | 24 | 29 | 1 | 10 | 25 | 9 |
| Nabelhernienoperation | 8 | 10 | - | - | 8 | 3 |
| Niere und Ureteren | 6 | 7 | - | - | 6 | 2 |
| sonstige | 6 | 7 | - | - | 6 | 2 |
| Patientinnen mit früherer Laparotomie gesamt | 82 | 100 | 10 | 100 | 92 | 34 |

Tab. 51 Latenzzeit zwischen Laparotomie und Diagnose des Ovarialkarzinoms bei den 41 bzw. 24 Patientinnen mit unauffälligen Ovarien bei der früheren Appendektomie bzw. Cholezystektomie

| Latenzzeit | frühere Laparotomie | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Appendektomie (N=40) | | Cholezystektomie (M=23) | |
| | n | % | m | % |
| keine Angabe | 1 | | 1 | |
| 0 - 10 Jahre | 6 | 15 | 12 | 52 |
| 11 - 20 Jahre | 11 | 28 | 6 | 26 |
| 21 - 30 Jahre | 8 | 20 | 2 | 9 |
| 31 - 40 Jahre | 5 | 13 | 3 | 13 |
| 41 - 50 Jahre | 7 | 18 | - | - |
| über 50 Jahre | 3 | 8 | - | - |

Die Latenzzeit zwischen Laparotomie und Diagnose des Ovarialkarzinoms betrug bei 42,5% der 41 Patientinnen mit unauffälligen Ovarien bei der früheren Appendektomie bis zu 20 Jahre und bei 57,5% dieser Patientinnen mehr als 20 Jahre. Bei den 24 Patientinnen mit einer früheren Cholezystektomie, bei der die Ovarien noch unauffällig waren, lagen bei 78% bis zu 20 Jahre zwischen der Laparotomie und der Diagnose des Ovarialkarzinoms und bei 22% mehr als 20 Jahre (siehe Tabelle 51).

Tab. 52 10 Patientinnen mit einer früheren Laparotomie, bei der die Ovarien bereits verändert waren

| | Zeit zwischen Lap. + Diagn. | Art der Operation und Befund |
|---|---|---|
| 1. Pat. | 7,5 Monate | während der Schwangerschaft (12. Woche): Laparoskopie: faustgroße Zyste des linken Ovar. Zystenpunktion mit Marsupialisation (Zysteninhalt: Zelldetritus, unauffällige Epithelien, Schaumzellen). Subseröses Myom des Uterus. Alter bei der Lap.: 40 Jahre |
| 2. Pat. | 3 Jahre | Hysterektomie und Adnexektomie rechts wegen Kystadenoma serosum papillare rechts; chron. unspez. Salpingitis. Alter bei der Lap.: 41 Jahre |
| 3. Pat. | 4,5 Jahre | Ovarialzystektomie rechts, keine Histologie. Gynäkologische Untersuchung vor 4 Monaten: o.B. (Ovarien). Alter bei der Lap.: 57 Jahre |
| 4. Pat. | 22 Jahre | Ovarialzystektomie beidseits Alter: 29 Jahre |
| | 9 Jahre | Hysterektomie wegen Ut. myomatosus und Desc. vag. Alter: 42 Jahre |
| | 7 Jahre | Adnexektomie links und Appendektomie wegen Kystadenoma serosum simplex I A. Alter: 44 Jahre Gynäkologische Kontrolluntersuchungen: 1 Jahr vor der Diagn.: "kleines Becken frei" 7 Monate vor der Diagn.: alles o.B. |

| | | |
|---|---|---|
| 5. Pat. | 8 Jahre | supravag. Hysterektomie und Adnexektomie links wegen Ut. myomatosus und Ovarialzyste links. Kontrolluntersuchung 2,5 Jahre vor der Diagnose: o.B.<br>Alter bei der Lap.: 37 -41 Jahre |
| 6. Pat. | 12 Jahre | Adnexektomie rechts (Grund: ?)<br>Vorsorgeuntersuchung beim Hausarzt<br>1 Monat vor der Diagn.: o.B.<br>Alter bei der Lap.: 35 Jahre |
| 7. Pat. | 29 Jahre | Appendektomie; Alter: 17 Jahre |
| | 17 Jahre | Lap. wegen Ovarialzyste und Verwachsungen. Kontrolluntersuchung 6 Monate vor der Diagnose: o.B.<br>Alter bei der Lap.: 29 Jahre |
| 8. Pat. | 20 Jahre | "Eierstockzysten-Operation" und Appendektomie.<br>Alter bei der Lap.: 54 Jahre |
| 9. Pat. | 40 Jahre | Appendektomie, Alter: 35 Jahre. |
| | 29 Jahre | "Uterus-Aufrichtung" wegen Retroflexio uteri mit Kreuzschmerzen und Ovarektomie links (Histologie: ?).<br>Alter: 46 Jahre |
| | 16 Jahre | Cholezystektomie, Alter: 59 Jahre |
| 10. Pat. | ca. 30 Jahre | Appendektomie und Adnexektomie rechts: Appendix war stark mit dem rechten Ovar verwachsen, deshalb Adnexektomie rechts.<br>Alter bei der Lap.: ca. 35 Jahre |

## D i s k u s s i o n

In Übereinstimmung mit der Literatur (2, 6, 8, 9, 12, 26, 30, 36, 37, 40, 44, 45, 48, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 72, 77, 79, 81, 84, 85, 95, 96, 101, 104, 107, 113, 129, 131, 134, 140, 143) war das Adenokarzinom mit 81% der häufigste maligne Ovarialtumor im Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen der Jahre 1968-1977, ebenso entsprach die Häufigkeitsverteilung der anderen histologischen Typen (Tab. 8) den Literaturangaben.

### 1. Epidemiologische Faktoren

Das in der Literatur beschriebene seltene Auftreten des Adenokarzinoms der Ovarien bei jungen Frauen (jünger als 40 Jahre) und bei Frauen über 70 Jahren, sowie der Häufigkeitsgipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt fand sich auch beim untersuchten Krankengut, wobei hier die gleichbleibend hohe Häufigkeit zwischen dem 45. und 74. Lebensjahr auffiel (Tab. 11 und Abb. 2).

Der Anteil an Ledigen (16%) entsprach den Angaben in der Literatur (7,4-22%), nach BERAL et al. (7) und anderen Autoren (21, 24, 25, 27, 35, 36, 41, 45, 51, 59, 70, 72, 78, 79, 81, 85, 92, 106, 111, 117, 129, 130, 131) waren mehr Ovarialkarzinom-Patientinnen ledig als bei den Kontrollgruppen. Der Anteil an Ledigen war jedoch nur ca. halb so hoch wie nach Beobachtungen von GAUSS (36) bei Ovarialkarzinom-Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen früherer Jahrgänge (34%).

Die Angaben zum Beruf können nur eingeschränkt herangezogen werden, da viele Patientinnen im Rentenalter als Beruf 'Hausfrau' oder 'nicht berufstätig' angaben, auch wenn sie früher gearbeitet hatten.

Ebenso sind die anamnestischen Angaben zu früheren Erkrankungen nur eingeschränkt zu beurteilen, da sie sich 1. nur auf Angaben der Patientinnen beziehen und damit ungenau sind ('Herzleiden' usw.), 2. werden die anamnestischen Angaben vom aufnehmenden Arzt nicht standardisiert in den Krankengeschichten dokumentiert, und 3. schwankt die Sorgfalt bei der Anamneseerhebung. 87% der 268 Patientinnen hatten früher nicht-gynäkologische Erkrankungen, wobei jedoch ein gehäuftes Auftreten bestimmter Krankheiten (z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Leber- und Gallenleiden), wie nach FATHALLA (27) und STINGL (113), nicht zu beobachten war. Das von einigen Autoren (72, 77, 79, 131) beschriebene seltenere Auftreten einer früheren klinisch manifesten Mumpsinfektion kann beim vorliegenden Krankengut weder bejaht noch verneint werden, da die Patientinnen hierzu nicht ausdrücklich befragt worden waren. Die tatsächliche Häufigkeit einer früheren Mumpsinfektion dürfte wesentlich höher liegen als angegeben (15%). Die Häufigkeit einer früheren Behandlung mit Sexualhormonen entspricht beim untersuchten Krankengut (9%) der von ANNEGERS et al. (2) und anderen Autoren (36, 112, 140) beobachteten Häufigkeit (5-22%), sie stellten keine Unterschiede zu den Kontrollgruppen fest. Auch eine frühere Röntgenbehandlung war bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen mit der gleichen, nicht erhöhten Häufigkeit (3%) durchgeführt worden wie nach ANNEGERS et al. (2) und anderen Autoren (26, 36, 51, 70, 81, 84, 85, 112, 113): 0,9-10,3%.

Die Ovarialkarzinom-Patientinnen der vorliegenden Untersuchung waren seltener wegen einer Endometriose behandelt worden (1%) als von KURMAN et al. (67) und anderen Autoren (72, 77) berichtet wurde; das von einigen Autoren (27, 29, 67) beobachtete häufigere Auftreten einer Endometriose bei Ovarialkarzinom-Patientinnen konnte also nicht bestätigt werden.

Frühere benigne Ovarialzysten (4%) wurden ebenso selten gesehen wie von McGOWAN et al. (39): 4,5%, die Kontrollpatientinnen dieser Autoren hatten signifikant häufiger frühere benigne Ovarialzysten (13,5%). Die Angaben über die Häufigkeit einer früheren Adnexitis (4%) stimmen mit den Literaturangaben (0,9-9,4%) überein, ein Unterschied zu den Kontrollgruppen (3-11,4%) wurde von LAU et al. (70), STIKSA (112) und STINGL (113) nicht beobachtet.

Die meisten Autoren (5, 19, 26, 27, 36, 39, 62, 70, 81, 84, 85, 103, 112, 113, 140) berichteten über eine dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechende Häufigkeit früherer Hysterektomien und/oder einseitiger Ovarektomien bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen (0-17%); die Ergebnisse vorliegender Untersuchung (6%) decken sich mit den Literaturangaben.

Das von HELMBOLD (49) und anderen Autoren (5 A, 14, 27, 44, 45, 77, 80, 108, 140, 144) beschriebene häufigere Auftreten der Blutgruppe A und seltenere Auftreten der Blutgruppe 0 bei Ovarialkarzinom-Patientinnen wurde auch beim vorliegenden Krankengut beobachtet, der Quotient A:0 war hier sogar höher (1,55) als in der Literatur angegeben (1,02-1,41).

Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus stellen nach Literaturangaben (2, 26, 36, 41, 59, 63, 70, 72, 77, 79, 131, 140) beim Ovarialkarzinom im Gegensatz zum Korpuskarzinom keine Risikofaktoren dar, die vorliegende Untersuchung kommt zu ähnlichen Ergebnissen.

Sowohl das Menarchenalter (bei 75% 13-16 Jahre) als auch das Menopausenalter (bei 70% 47-54 Jahre) der Ovarialkarzinom-Patientinnen entsprach den Beobachtungen der meisten Autoren (2, 9, 14, 39, 41, 63, 70, 77, 79, 81, 84, 85, 97, 101, 112, 131, 144), die hier keine Verschiebungen gegenüber den Kontrollgruppen beobachteten. Nach ARTNER et al. (5) und anderen Autoren (9, 14, 26, 36, 41, 70, 79, 81, 84, 85,

101, 140) trat das Ovarialkarzinom bei 2-52% der Patientinnen vor der Menopause auf, beim untersuchten Krankengut bei 23% der Patientinnen. Eine von GREENWALD (45) und STADEL (110) vermutete zeitliche Beziehung zwischen Menopause und Auftreten des Ovarialkarzinoms kann nicht bestätigt werden, bei 48% der Patientinnen dieser Untersuchung trat das Ovarialkarzinom mehr als 10 Jahre nach der Menopause auf, und bei weiteren 23% vor der Menopause.

Von einzelnen Autoren beschriebene Auffälligkeiten bei der Zyklusanamnese (Zyklusintervall, Menstruationsdauer) waren Einzelbeobachtungen, lediglich der von einigen Autoren (77, 78, 131, 140) beobachtete Trend zu Dysmenorrhoe, nach WYNDER et al. (140) bei 52% der Patientinnen gegenüber 35% bei den Kontrollpatientinnen fand sich auch beim untersuchten Krankengut (28%). Außerdem klagten hier 17% der Patientinnen über Postmenopausenblutungen, nach Literaturangaben 10-33%, gehäuft wurden Postmenopausenblutungen bzw. Blutungsanomalien jedoch nur von WYNDER et al. (140): bei 5% der Ovarialkarzinom-Patientinnen gegenüber 2% der Kontrollpatientinnen und STIKSA (112): bei 15% gegenüber 4% beobachtet.

Eine niedrige Geburtenzahl bzw. Nulliparität stellt nach übereinstimmender Meinung vieler Autoren (2, 7, 21, 24, 25, 26, 27, 36, 39, 40, 41, 51, 59, 72, 77, 79, 85, 92, 105, 106, 108, 111, 112, 130, 134, 142) den wichtigsten Risikofaktor beim Ovarialkarzinom dar; durch die vorliegende Untersuchung kann dies bestätigt werden. 31% der Ovarialkarzinom-Patientinnen waren Nulliparae (nach Literaturangaben 11,4-45,5%) und 47% hatten lediglich 1-2 Geburten (36-62%). Die Ursache dieses erhöhten Ovarialkarzinomrisikos ist bislang nicht geklärt. Gegen die von WOODRUFF (134) und anderen Autoren (7, 21, 39, 79, 130, 142) aufgestellte These, wonach das Ovarialkarzinomrisiko mit der Gesamtzahl an Ovulationen korreliert, spricht, daß Ovarialkarzinom-Patientinnen nach Meinung der meisten Autoren ihre Menopause nicht später, bzw. ihre Menarche nicht

früher haben als andere Frauen, die Generationsphase bei Ovarialkarzinom-Patientinnen also nicht verlängert ist. Gegen einen von JOLY et al. (59) postulierten unbekannten Faktor, der sowohl eine geringe Fertilität, als auch ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bewirkt, bzw. einen von STONE et al. (114) angenommenen angeborenen Defekt im Ovarialgewebe sprechen, daß nach Beobachtungen der meisten Autoren die Infertilitätsrate unter den Ovarialkarzinom-Patientinnen nicht erhöht ist. Ob schwangerschaftsspezifische Faktoren (z.B. Hormone wie HCG) gegen ein Ovarialkarzinom schützen ist ebenfalls ungeklärt.

Andere epidemiologische Beobachtungen bei Ovarialkarzinom-Patientinnen können als indirekter Hinweis auf eine niedrige Geburten- bzw. Schwangerschaftszahl gewertet werden: Alter bei der ersten Geburt, Zeit zwischen erster und letzter Schwangerschaft, Familienstand, Geburts- bzw. Herkunftsland der Patientinnen (die Ovarialkarzinom-Inzidenz ist in den westlichen Industrieländern höher als in den Entwicklungsländern, wo die durchschnittliche Geburtenzahl höher ist), Rassen- und Religionszugehörigkeit, sowie sozialer Status der Ovarialkarzinom-Patientinnen und Berufstätigkeit.

Eine eindeutige Beziehung zwischen Fehlgeburtenhäufigkeit (7,3-28%) und Ovarialkarzinomrisiko wurde in der Literatur (36, 41, 59, 70, 79, 84, 131, 140) nicht angegeben, die Ergebnisse vorliegender Untersuchung (20%) decken sich mit den Literaturangaben.

JOLY et al. (59) und McGOWAN et al. (39) fanden bei Ovarialkarzinom-Patientinnen vermehrt Fertilitätsstörungen (22,9% bzw. 43% gegenüber 16,2% bzw. 23% bei den Kontrollpatientinnen), beim untersuchten Krankengut klagten nur 1% der Patientinnen hierüber.

Als indirekten Hinweis auf eine niedrige Geburtenzahl berichteten DAY et al. (21) und andere Autoren (27, 39, 59, 72,

78, 111) über ein im Vergleich zu den Kontrollgruppen höheres Alter bei der ersten Heirat bzw. Geburt (nach McGOWAN et al. (39) waren 53% der Patientinnen älter als 25 Jahre, gegenüber 40% der Kontrollpersonen) und ein kürzeres Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen.
56% der Patientinnen vorliegender Untersuchung waren 26 Jahre und älter bei ihrer ersten Heirat, beim Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft konnte hier keine Beziehung zum Ovarialkarzinomrisiko gefunden werden, bei 38% der Patienbetrug dieses Intervall mehr als 5 Jahre, wobei die Beziehung zwischen Geburtenzahl und Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft nur sehr vage ist.

Mit Ausnahme einzelner Fallberichte über Familien mit Ovarialkarzinomen bei mehreren Familienmitgliedern fand sich in der Literatur (14, 24, 26, 27, 34, 35, 36, 45, 48, 58, 71, 72, 77, 95) keine eindeutige genetische Disposition zum Ovarialkarzinom, bei 35% der Ovarialkarzinom-Patientinnen vorliegender Untersuchung waren Malignome bei anderen Familienmitgliedern bekannt, GAUSS (36) fand bei einer früheren Untersuchung an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen nur bei 20% der Ovarialkarzinom-Patientinnen Malignome in der Familienanamnese; mit Unterschieden ist entsprechend der Genauigkeit der Familienanamnese zu rechnen. Die Häufigkeit einer positiven Malignom-Familienanamnese entspricht bei vorliegender Arbeit den Beobachtungen von COUNSELLER et al. (19) und anderen Autoren (36, 63, 70, 81, 84, 85, 112, 113): 12,6-43,2%.

Damit scheint nach Beobachtungen der meisten Autoren, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit das Ovarialkarzinomrisiko am größten zu sein für Frauen, die

1. zwischen 45 und 74 Jahre alt sind,
2. sich in der Postmenopause befinden,
3. keine oder nur wenige Schwangerschaften bzw. Geburten hatten; nach einigen Autoren hatten hierunter Frauen mit

Fertilitätsstörungen das höchste Ovarialkarzinomrisiko,

4. Blutgruppe A haben (geringeres Risiko für Frauen mit Blutgruppe O),
5. keine Virusinfekte (Mumps, Varizellen, Röteln, Masern) hatten; zu diesem Punkt gab es in der Literatur allerdings auch gegenteilige Beobachtungen.
6. Als weitere Risikofaktoren, die aber indirekt ebenfalls auf eine geringe Geburtenzahl hinweisen, könnten in Frage kommen:
   a) Familienstand (ledig),
   b) spätes Alter bei der ersten Heirat bzw. Geburt,
   c) kurzes Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft,
   d) Herkunftsland (höchstes Risiko für Frauen aus den Industrieländern Westeuropas und den USA),
   e) Rassenzugehörigkeit (weiße Frauen haben ein höheres Risiko als Negerinnen) und
   f) Religionszugehörigkeit (Jüdinnen und Protestantinnen erkranken häufiger als Katholikinnen).
7. Höheres Risiko für Frauen, die unter Dysmenorrhoe litten.

Menarchenalter, Menopausenalter, Gewicht, Blutdruck, Diabetes mellitus, frühere Operationen (Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie, Appendektomie), frühere Adnexitiden und eine frühere Einnahme von Sexualhormonen scheinen das Ovarialkarzinomrisiko sowohl nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, als auch den Untersuchungen in der Literatur, nicht zu beeinflussen. Einige Autoren berichten allerdings über ein geringeres Risiko nach Einnahme oraler Kontrazeptiva.

## 2. Klinische Befunde

Bei 68% der Patientinnen dieser Untersuchung befand sich das Adenokarzinom des Ovars in Stadium III oder IV, ein Umstand, der auch von vielen Autoren (8, 14, 16, 21, 26, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 44, 45, 51, 58, 60, 63, 64, 67, 77, 81, 84, 85, 87, 92, 95, 96, 104, 106, 107, 112, 118, 134, 141) beobachtet

wurde und sowohl die geringen Therapieerfolge als auch die großen diagnostischen Schwierigkeiten beim Ovarialkarzinom erklärt. Einerseits sind die Ovarien wegen ihrer anatomisch ungünstigen Lage nur schwer zu untersuchen, andererseits macht das Ovarialkarzinom erst spät und nur relativ uncharakteristische Symptome.

Die Ovarialkarzinom-Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen klagten häufiger über unspezifische Befindensstörungen wie Appetitmangel (55%), Schlafstörungen (41%), Obstipation (39%), Diarrhoe (11%) und Miktionsbeschwerden (40%) als von ENGELER (26) und anderen Autoren (36, 40, 45, 46, 51, 76, 95, 96, 101, 108, 113, 118, 131, 141) beobachtet. Die Angaben müssen allerdings zurückhaltend beurteilt werden, da auch viele 'gesunde' Frauen über solche Störungen berichten. Nach dem Stadium aufgeschlüsselt klagten immerhin 24% der Patientinnen in Stadium I über Appetitmangel, andererseits hatten noch 24% der Patientinnen in Stadium IV einen normalen Appetit (Tab. 25). Ebenfalls hoch war der Anteil an Patientinnen mit reduziertem Kräftezustand (43%) bei Diagnose des Ovarialkarzinoms, mit Krankheitsgefühl (61%), mit schlechtem Aussehen (50%), mit ödematöser oder ausgetrockneter Haut (46%) und mit vorzeitiger Alterung (27%). Die genannten Parameter nahmen zwar an Häufigkeit von Stadium I bis Stadium IV zu (Tab. 26-28), bemerkenswert war aber auch hier, daß sich immerhin 37% der Patientinnen im Stadium I krank und 31% der Patientinnen im Stadium IV noch gesund fühlten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich beim Kräftezustand (reduziert bei 30% im Stadium I bis 67% im Stadium IV) und dem Aussehen (schlecht bei 28-64%) der Ovarialkarzinom-Patientinnen. Nach GAUSS (36) fühlten sich 13,3% der Patientinnen im Stadium IV noch 'gesund' und 41,7% im Stadium I bereits krank, GRABER (40) und GREENWALD (45) hingegen berichteten Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes erst in fortgeschrittenen Stadien.

In Übereinstimmung mit Beobachtungen von ENGELER (26) und STIKSA (112) hatten 86% der Ovarialkarzinom-Patientinnen bei Aufnahme in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Im Gegensatz zu ENGELER (26) und HAMBSCH et al. (46), die eine erhöhte BSG erst in fortgeschrittenen Stadien feststellten, hatten bei vorliegender Untersuchung - wie auch nach STIKSA (112) - 73% der Ovarialkarzinom-Patientinnen bereits im Stadium I eine erhöhte BSG. Bei 58% der Patientinnen war das rote Blutbild verändert, die Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien waren gering, im Stadium I hatten 44% der Patientinnen eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration; GRABER (40), HAMBSCH et al. (46) und STIKSA (112) sahen eine Anämie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen erst in fortgeschrittenen Stadien. Ebenfalls häufiger als in der Literatur angegeben hatten die Patientinnen bei Aufnahme in die Klinik eine Leukozytose (31%), nach STIKSA (112) 11,3% und Fieber (11%), nach GAUSS (36) und anderen Autoren (46, 95, 96, 101, 113) 1-4,6% der Ovarialkarzinom-Patientinnen.

### 3. Symptome beim Adenokarzinom des Ovars

Die Symptome beim Ovarialkarzinom sind unspezifisch. Sie werden durch z.T. beträchtliche Größe der Tumoren(Zystadenokarzinome) hervorgerufen (Leibesvergrößerung, Druck auf Blase und Darm, Schmerzen) und durch die allgemeinen Auswirkungen fortgeschrittener Malignome. In Übereinstimmung mit der Literatur (5, 9, 16, 22, 26, 28, 30, 36, 40, 44, 45, 46, 51, 58, 60, 76, 81, 84, 85, 95, 96, 101, 112, 113, 118, 131, 141) traten beim Ovarialkarzinom am häufigsten folgende Symptome auf:

1. Schmerzen im Abdomen, Becken und Rücken (71%),
2. Leibesvergrößerung (57%),
3. Aszites (48%),
4. Druck auf Blase und Darm (41%) und
5. Gewichtsabnahme (41%).

Häufig traten diese Symptome kombiniert auf: Schmerzen und Leibesvergrößerung bei 37% der Ovarialkarzinom-Patientinnen der vorliegenden Untersuchung, Leibesvergrößerung und Aszites bei 37%; Schmerzen, Leibesvergrößerung und Aszites bei 25% der Patientinnen (Tab. 37 und 38). Das relativ häufige Auftreten von Blutungsanomalien (bei 17%, nach Literaturangaben bei 10-33%) beim epithelialen Ovarialkarzinom war nach KÄSER et al. (58) 'entweder Folge von Polypen oder Myomen des Korpus oder der Zervix, gelegentlich aber auch Folge veränderter Hormonwirkungen durch den Ovarialkrebs, die dann zu Blutungen aus dem Uterus führen'.

Betrachtet man die 5 häufigsten Symptome beim Ovarialkarzinom in Abhängigkeit vom Stadium (Tab. 39), fällt das in allen Stadien gleiche Symptomspektrum auf, was auch von GAUSS (36), HART et al. (47), PEARSE et al. (85) und SPECHTER (108) beobachtet wurde. Zur Häufigkeit der Symptome in den einzelnen Stadien: Schmerzen bei 59% der Patientinnen im Stadium I bis 76% der Patientinnen im Stadium IV, Leibesvergrößerung 41-64%, Druck auf Blase und Darm 20-48%, Aszites 14-72% und Gewichtsabnahme bei 9% der Patientinnen im Stadium I bis 64% der Patientinnen im Stadium IV. Auffallend war das häufige Auftreten von Schmerzen (59%), Leibesvergrößerung (41%) und Druck auf Blase und Darm (20%) bereits im Stadium I; sie können als mechanische Symptome großer Tumoren (benigner und maligner) angesehen werden und gerade in den frühen Stadien möglicherweise häufig durch sekundäre Ovarialkarzinome (maligne entartete, primär gutartige Zystadenome) hervorgerufen werden; die sekundären Ovarialkarzinome machen nach KEPP et al. (60), berücksichtigt man wie bei vorliegender Untersuchung ins Ovar metastasierte Karzinome nicht, ca. 27% aller primären und sekundären Ovarialkarzinome aus. Dennoch bleibt hervorzuheben, daß bei nicht wenigen Patientinnen schon im Stadium I Symptome auftraten, deren Entstehung nicht durch mechanische Auswirkungen des Tumors zu erklären sind.

Aufgrund ihres häufigen Auftretens auch im Stadium I und der raschen Wachstumsgeschwindigkeit einzelner histologischer Typen beim Ovarialkarzinom (36, 40, 58, 112, 118) sollte bei jeder Zunahme des Leibesumfanges sowie bei Schmerzen im Abdomen, Becken oder Rücken, die nicht anderweitig erklärt werden können, auch an ein Ovarialkarzinom gedacht werden und die Beschwerden rasch und konsequent abgeklärt werden.

Gewichtsabnahme und Aszites traten bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen im Stadium I seltener auf (bei 9% bzw. 14% der Patientinnen); ähnliche Ergebnisse berichtete GAUSS (36), dagegen beobachteten PEARSE et al. (85) bei 41,2% der Ovarialkarzinom-Patientinnen im Stadium I eine Leibesvergrößerung, SPECHTER (108) bei 27% und HART et al. (47) bei 39% der Patientinnen.

Nur 1% der Ovarialkarzinom-Patientinnen waren bei der Diagnosestellung asymptomatisch, ähnliche Beobachtungen machten ENGELER (26) und andere Autoren (36, 58, 76, 85, 112), während nach GREENWALD (45), PARKER et al. (84) und SCHENKER et al. (95) 30% der Ovarialkarzinom-Patientinnen keine Symptome hatten.

## 4. Diagnosestellung

Bei 75% der Ovarialkarzinom-Patientinnen ergaben Inspektion und Palpation einen ersten Hinweis auf das Ovarialkarzinom, nach Literaturangaben (16, 22, 45, 46, 76, 84, 85, 87, 96, 108, 112) bei 55-89%; bei 8% (in der Literatur bei 1-2%) war es ein Zufallsbefund bei einer Operation aus einem anderen Grund, bei 8% ergab eine Röntgendarstellung anderer Organe (Abdomen, Darm, Nieren, Ureteren, Blase) einen ersten Hinweis auf das Ovarialkarzinom, bei 3% eine Abrasio und bei 2% eine gezielte Operation (Tab. 40).

Bei 92% der Ovarialkarzinom-Patientinnen im untersuchten Krankengut bestätigte sich die präoperative Verdachtsdia-

gnose, nach einigen Autoren (26, 45, 84, 112) etwas seltener (85-91%), nach PEARSE et al. (85) und RUSH et al. (92) sogar nur bei 55% bzw. 50% der Patientinnen. Am häufigsten wird das Ovarialkarzinom bei der Untersuchung als Myom des Uterus verkannt (in 4-14% der Fälle).

Ebenso häufig wie bei GAUSS (36) suchten die Patientinnen vorliegender Arbeit in 63% als erstes einen praktischen Arzt auf, den Gynäkologen in 19%.

Nach PARKER et al. (84) und anderen Autoren (22, 28, 85) warteten die Ovarialkarzinom-Patientinnen vom Auftreten der ersten Symptome bis zum ersten Arztgang durchschnittlich 4-9 Monate; die Patientinnen der vorliegenden Untersuchung warteten in 81% der Fälle nicht länger als 3 Monate und in insgesamt 91% der Fälle nicht länger als 6 Monate. Es fällt auf, daß die Symptomdauer im Stadium I (bei 69% 0-3 Monate, bei 23% 3-12 Monate und bei 9% mehr als 12 Monate) länger war als im Stadium III + IV (bei 85% bzw. 80% 0-3 Monate, bei 13% bzw. 18% 3-12 Monate und bei jeweils 2% mehr als 12 Monate). Trotz langer Symptomdauer waren also einige Ovarialkarzinome noch Stadium I, während andere bei kurzer Symtomdauer bereits Stadium III oder IV erreicht hatten - ein Hinweis auf eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit der epithelialen Ovarialkarzinome, die auch von GAUSS (36) und anderen Autoren (40, 51, 58, 112, 118) beobachtet wurde, aber auch auf eine gewisse Indolenz einzelner Patientinnen.

Die uncharakteristische Symtomatik und die ungünstige anatomische Lage der Ovarien erklären auch die gegenüber anderen gynäkologischen Karzinomen relativ lange Verschleppungszeit durch die Ärzte, nach PEARSE et al. (85) durchschnittlich 9,6 Monate. Bessere Ergebnisse fanden sich beim vorliegenden Krankengut (s. auch GAUSS (36)): bei 57% (53,3%) der Patientinnen betrug die ärztliche Verschleppungszeit weniger als 1 Monat, bei 26% (25,7%) 1-3 Monate, bei 11% (8,8%) 3-6 Monate und bei 6% (12,3%) mehr als 6 Monate.

5. Zur Frage der Früherkennung des Ovarialkarzinoms

Bezüglich des Ovarialkarzinoms gibt es keine Screening-Methoden, die sich für eine breite Anwendung im Rahmen von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen eignen würden, eine gezielte Frühdiagnose ist beim Ovarialkarzinom bis heute nicht möglich (5, 9, 10, 13, 15, 16, 18, 20, 21, 26, 28, 31, 32, 36, 37, 38, 40, 44, 45, 46, 50, 58, 60, 61, 63, 68, 69, 72, 76, 77, 81, 84, 85, 86, 87, 90, 92, 94, 97, 98, 99, 101,108, 112, 116, 123, 133, 134, 141, 143).

Auch eine Laparoskopie, Kuldoskopie, Peritoneallavage, Hysterosalpingographie, Pneumopelvigraphie und Ultrasonographie kommen, wenn überhaupt, erst bei Verdacht auf einen Ovarialtumor zum Einsatz. Ebensowenig eignen sich zytologische Untersuchungen (Douglaszytologie, Vaginal-Smear, Zervix-Abstrich), die entweder gar nicht oder erst in späten Stadien positiv sind, außerdem kann durch ein negatives Ergebnis ein Ovarialkarzinom nicht ausgeschlossen werden.

Klinisch-chemische Parameter (Enzyme der Steroidgenese, HCG, HPL, LDH, Östrogen, Progesteron, Regan-Isoenzym der alkalischen Phosphatase, Fibrin und Fibrinogenspaltprodukte, Haptoglobin, proteingebundene Fukose, Plasmaribonukleaseaktivität, Trypsin-Inhibitoren) sind unspezifisch, nicht zuverlässig verändert oder allenfalls erst in fortgeschrittenen Stadien.

Am erfolgversprechendsten erscheinen derzeit Bemühungen auf dem Gebiet der Tumorimmunologie, neben unspezifischen, tumorassoziierten Antigenen (karzinoembryonales Antigen (CEA), $Alpha_1$-Foetoprotein) sind auch spezifische, nur beim Ovarialkarzinom vorkommende Antigene isoliert und gereinigt worden (31, 61, 77, 87, 92, 123).

Auch die Symptome (Schmerzen, Leibesvergrößerung, Aszites, Druck auf Blase und Darm, Gewichtsabnahme) lassen keine Verbesserung der Krebsfrüherkennung beim Ovarialkarzinom

erwarten, sie sind unspezifisch und treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Frühsymptome gibt es nach KÄSER et al. (58) und KEPP et al. (60) beim Ovarialkarzinom nicht.

Beim Ovarialkarzinom gibt es auch keine abgrenzbaren Risikogruppen, die sog. Risikofaktoren (s.S. 117, 118) sind unspezifisch und wenig sensitiv.

6. Befunde bei früheren Untersuchungen und Operationen

Bei 37% (48) von 130 Ovarialkarzinom-Patientinnen, bei denen ein früherer gynäkologischer Untersuchungsbefund vorlag, waren die Ovarien noch innerhalb des letzten Jahres vor Diagnosestellung unauffällig, nur 25% (12) dieser 48 Ovarial-Karzinome waren bei der Diagnose Stadium I und 15% (7) Stadium II, 42% (29) dagegen schon Stadium III und 19% (9) Stadium IV. Dies läßt auf eine z.T. sehr rasche Wachstumsgeschwindigkeit bei Ovarialkarzinomen schließen, wobei jedoch frühe Stadien bei der Untersuchung unerkannt geblieben sein können. STIKSA (112) und andere Autoren (21, 36, 40) berichteten über ähnliche Ergebnisse, die die Notwendigkeit einer raschen und konsequenten Abklärung eines jeden unklaren Adnexbefundes unterstreichen.

Bei 52% (67) von 130 Ovarialkarzinom-Patientinnen lagen die Untersuchungsbefunde mehr als 1 Jahr zurück (Tab. 47) und waren unauffällig.

Bei immerhin 11% (15) von 130 Ovarialkarzinom-Patientinnen, bei denen ein früherer gynäkologischer Untersuchungsbefund vorlag, waren bis zu 10 Jahre vor Diagnose des Ovarialkarzinoms bereits Veränderungen an den Adnexen (Zyste, Vergrößerung der Ovarien, Resistenz, 'alte Entzündung') festgestellt worden (Tab. 49). Diese Befunde könnten schon erste Hinweise für eine erhöhte Proliferationsneigung des Ovarialgewebes gewesen sein.

Noch eine andere Überlegung ist von Interesse.
6% (16) der 268 Ovarialkarzinom-Patientinnen im vorliegenden Krankengut hatten früher eine Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie (Tab. 13 und 50); KOFLER (62) und SCHWEPPE et al. (103) hatten aus Literaturangaben diesbezüglich Durchschnittswerte von 6,61% bzw. 7,71% ermittelt. Die meisten Autoren (5, 19, 27, 62, 84, 85, 103, 112, 140) fanden weder gehäuft noch vermindert frühere Hysterektomien und/oder einseitige Ovarektomien bei Ovarialkarzinom-Patientinnen. Nimmt man die Ovarialzystektomie hinzu, erhöht sich der Anteil dieser früher operierten Patientinnen auf 7% (19 von 268). Schließt man auch noch andere Laparotomien (Tab. 50) in die Betrachtungen mit ein, bei denen eine Ovarektomie hätte durchgeführt werden können, so war bei 34% (92) der 268 untersuchten Patientinnen eine solche Operation früher durchgeführt worden; BIEDERMANN (11) berichtete aus der Literatur über eine gleiche Häufigkeit (35%) früherer Laparotomien bei Ovarialkarzinom-Patientinnen.

Muß nun bei einer Patientin eine Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie bzw. Ovarialzystektomie wegen einer benignen Erkrankung vorgenommen werden, so stellt sich die Frage, ob bzw. ab welchem Alter der Patientin die Ovarien bei dem Eingriff prophylaktisch mitentfernt werden sollen, um die spätere Entwicklung eines Ovarialkarzinoms zu verhindern. Wäre bei den untersuchten Patientinnen mit einer früheren Hysterektomie und/oder einseitigen Ovarektomie bzw. Ovarialzystektomie und einem dabei bestehenden Alter von mehr als 50 Jahren auch eine prophylaktische Ovarektomie durchgeführt worden, so wäre bei 4, also bei 1,5% der 268 Patientinnen, die spätere Entstehung eines Ovarialkarzinoms verhindert worden. Eine prophylaktische Ovarektomie bei einer notwendigen Hysterektomie wird von den meisten Autoren (5, 11, 19, 29, 40, 62, 124) ab der Menopause bzw. ab dem 50. Lebensjahr befürwortet, davor aber wegen der negativen Auswirkungen der dann fehlenden Ovarialhormone auf den Gesamtorganismus

(Osteoporose, Arteriosklerose) vor der Menopause abgelehnt. Nach RANDALL et al. (89) mußten 7% (24) von 345 Patientinnen mit einer einseitigen Ovarektomie wegen benigner Veränderungen (Zystadenomen) später relaparotomiert werden, bei 1,2% (4) hatte sich im Ovar der Gegenseite ein Karzinom entwickelt, bei 5,8% (20) eine benigne Erkrankung (Zystadenom, benignes Teratom, Fibrom).

Bei einer prophylaktischen Ovarektomie ab dem 45. Lebensjahr anläßlich einer notwendigen Hysterektomie und/oder einseitigen Ovarektomie bzw. Ovarialzystektomie wären 2,2% (6) der 268 Ovarialkarzinome und ab dem 40. Lebensjahr 3% (8) verhindert worden.

Es stellt sich die Frage, ob nicht Veränderungen der Ovarien, festgestellt anläßlich einer früheren gynäkologisch indizierten Laparotomie - es handelt sich hierbei um 19 der 268 Ovarialkarzinom-Patientinnen -, einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko eines späteren Ovarialkarzinoms geben und damit Anlaß für eine prophylaktische Ovarektomie sein könnten. STIKSA (112) hatte die Ansicht vertreten, eine prophylaktische Ovarektomie nur bei einer benignen Ovarialveränderung (ab der Menopause) durchzuführen, nicht aber bei unauffälligen Ovarien. Von diesen 19 Patientinnen mit einer früheren gynäkologisch indizierten Laparotomie hatten 9 Patientinnen eine einseitige Ovarektomie oder Ovarialzystektomie, dies entspricht einem Anteil von 3,4% der 268 Ovarialkarzinom-Patientinnen, wegen benigner Veränderungen an den Ovarien wie Zystadenomen und nicht näher beschriebenen Zysten (Tab. 52). Das Alter dieser Patientinnen bei der vorausgegangenen Laparotomie lag zwischen 29 und 57 Jahren.

Bei den restlichen 10 Patientinnen mit einer früheren gynäkologisch indizierten Laparotomie waren dabei keine Veränderungen an den Ovarien festgestellt worden, dieser Anteil macht 3,7% der 268 Ovarialkarzinom-Patientinnen aus.

Setzt man für die prophylaktische Ovarektomie eine untere Altersgrenze von 45 Jahren an, d.h., man berücksichtigt nur die Patientinnen, die zum Zeitpunkt der früheren gynäkologisch indizierten Laparotomie älter als 45 Jahre waren, reduzieren sich die beiden vorgenannten Kollektive von 9 auf 3 (mit Veränderungen an den Ovarien) bzw. von 10 auf 3 (ohne Veränderungen). Das Vorliegen von früheren Veränderungen an den Ovarien scheint also nach diesen Beobachtungen, soweit die kleine Zahl eine Aussage erlaubt, keine Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos zu bedeuten gegenüber den Patientinnen, bei denen die Ovarien zuvor unauffällig waren.

Somit hätten 2,2% (6) der 268 Ovarialkarzinome, jeweils 3 mit veränderten und 3 mit unauffälligen Ovarien zum Zeitpunkt der früheren gynäkologisch indizierten Laparotomie, durch eine prophylaktische Ovarektomie ab dem 45.Lebensjahr verhindert werden können. Diese Prophylaxe scheint demnach nur wenig effektiv zu sein.

BIEDERMANN (11) und andere Autoren (17, 27, 40, 62, 88, 89, 103, 124, 132) berichteten, daß bei 0-1%, nach SCHWEPPE et al. (103) durchschnittlich bei ca. 0,15%, der Patientinnen, die hysterektomiert und/oder einseitig ovarektomiert werden müssen, später mit der Entstehung eines Ovarialkarzinoms zu rechnen ist. Nach BIEDERMANN (11) und SCHWEPPE et al. (103) müßten 700 Frauen, die sich einer Hysterektomie unterziehen, prophylaktisch ovarektomiert werden, um 1 Ovarialkarzinom zu verhindern.

Die Frage eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen einer Laparotomie und der späteren Entstehung eines Ovarialkarzinoms - wie sie z.B. von HYAMS et al. (55) gestellt wurde - konnte beim vorliegenden Krankengut nicht untersucht werden.
HYAMS et al. (55) und WEST (131) beobachteten kein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko nach einer Appendektomie.

## Z u s a m m e n f a s s u n g

Im ersten Teil der Arbeit wird für das Ovarialkarzinom eine Übersicht über die in der Literatur berichteten Ergebnisse zu Epidemiologie, klinischen Befunden, Symptomen, Diagnosestellung, auch Frühdiagnose, Verschleppungszeiten durch Arzt und Patientin, Befunden bei früheren Untersuchungen und Operationen sowie dem Ovarialkarzinomrisiko nach Hysterektomie und/oder einseitiger Ovarektomie und die Häufigkeit früherer Laparotomien bei Ovarialkarzinom-Patientinnen gegeben.

Im zweiten Teil werden die Krankengeschichten der Patientinnen mit Adenokarzinom des Ovars der Jahre 1968-1977 an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (268 Fälle) ausgewertet und die Ergebnisse mit denen in der Literatur verglichen.

1. Epidemiologische Faktoren

Nach eigenen Ergebnissen in Übereinstimmung mit der Literatur ist das Ovarialkarzinomrisiko am größten für Frauen, die zwischen 45 und 74 Jahre alt sind, sich in der Postmenopause befinden, keine oder nur wenige Schwangerschaften bzw. Geburten hatten - nach einigen Autoren hatten hierunter Frauen mit Fertilitätsstörungen das höchste Risiko -, Blutgruppe A haben, keine Virusinfekte (Mumps, Varizellen, Röteln, Masern) hatten. Als weitere Risikofaktoren, die aber indirekt auf eine geringe Geburtenzahl hinweisen, kommen in Frage: Familienstand (ledig), spätes Alter bei der ersten Heirat bzw. Geburt, kurzes Zeitintervall zwischen erster und letzter Schwangerschaft, Herkunftsland (höchstes Risiko für Frauen aus den Industrieländern Westeuropas und den USA), Rassenzugehörigkeit (weiße Frauen haben ein höheres Risiko als Negerinnen) und Religionszugehörigkeit (Jüdinnen und Protestantinnen erkranken häufiger als Katholikinnen);

für Frauen, die unter Dysmenorrhoe litten.

Menarchenalter, Menopausenalter, Gewicht, Blutdruck, Diabetes mellitus, frühere Operationen (Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie, Appendektomie), frühere Adnexitiden und eine frühere Einnahme von Sexualhormonen scheinen das Ovarialkarzinomrisiko nicht zu beeinflussen. Einige Autoren berichten allerdings über ein geringeres Risiko nach Einnahme oraler Kontrazeptiva.

2. Klinische Befunde

Die meisten Ovarialkarzinome werden erst in fortgeschrittenen Stadien (III, IV) diagnostiziert (bei 68% der untersuchten Patientinnen, nach Literaturangaben bei 50-80%).

Unspezifische Befindensstörungen, schlechter Allgemeinzustand, pathologisch veränderte Laborparameter und Fieber waren bei den untersuchten Patientinnen häufiger zu beobachten als in der Literatur angegeben, auffallend war das häufige Auftreten dieser Veränderungen schon im Stadium I (z.B. reduzierter Kräftezustand bei 30%, im Stadium IV bei 67%).

3. Symptome beim Adenokarzinom des Ovars

Die Symptome beim Ovarialkarzinom sind unspezifisch. In Übereinstimmung mit der Literatur kamen am häufigsten Schmerzen im Abdomen, Becken und Rücken (71%), Leibesvergrößerung (57%), Aszites (48%), Druck auf Blase und Darm (41%) und Gewichtsabnahme (41%) vor, häufig bestanden die Symptome gleichzeitig. Auffallend war das häufige Auftreten dieser Symptome bereits im Stadium I, was nicht allein durch mechanische Auswirkungen des Tumors (sekundäres Karzinom auf dem Boden eines Zystadenoms) erklärt werden kann. Nur 1% der Patientinnen waren asymptomatisch, nach einzelnen Literaturangaben bis zu 30%.

4. Diagnosestellung

Bei der Mehrzahl der Patientinnen (75%, nach Literaturangaben 55-89%) ergaben Inspektion und Palpation einen ersten Hinweis auf das Ovarialkarzinom. Bei 92% bestätigte sich die präoperative Verdachtsdiagnose, häufigste Fehldiagnose: Myom des Uterus. Die Symptomdauer bis zum ersten Arztgang betrug bei 91% weniger als 6 Monate, nach Literaturangaben durchschnittlich 4-9 Monate.
Im Stadium I war eine längere Symptomdauer zu beobachten als im Stadium III+IV, was auf eine unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeit der Ovarialkarzinome hinweisen könnte. Die Verschleppungszeit durch den Arzt war nach einigen Autoren beim Ovarialkarzinom länger als bei anderen gynäkologischen Karzinomen, durchschnittlich 9,6 Monate; beim untersuchten Krankengut hingegen relativ gering: bei 83% weniger als 3 Monate.

5. Zur Frage der Früherkennung des Ovarialkarzinoms

Übereinstimmend mit der Literatur gibt die vorliegende Untersuchung keinen Hinweis auf einen Parameter, der die Grundlage eines Screening-Tests im Rahmen eines Krebsfrüherkennungsprogramms sein könnte.

6. Befunde bei früheren Untersuchungen und Operationen

Bei 130 Patientinnen lag ein früherer gynäkologischer Untersuchungsbefund vor, wonach bei 48 dieser Patientinnen die Ovarien noch innerhalb des letzten Jahres vor Diagnose des Ovarialkarzinoms unauffällig waren; die Stadienverteilung dieser 48 Ovarialkarzinome (61% im Stadium III oder IV) läßt auf eine z.T. sehr rasche Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren schließen, einige Autoren berichteten über ähnliche Ergebnisse. Bei 67 Patientinnen wurde mehr als 1 Jahr vor Diagnosestellung ein unauffälliger Befund an den Ovarien erhoben und bei den restlichen 15 Patientinnen wurden bis zu 10 Jahre vor Diagnosestellung bereits Befunde an den

Adnexen (Zyste, Vergrößerung, Resistenz, 'alte Entzündung') erhoben.

Eine Hysterektomie und/oder einseitige Ovarektomie bzw. Ovarialzystektomie war bei 7% (19) der Patientinnen früher durchgeführt worden, nach Literaturangaben nicht häufiger als bei der Durchschnittsbevölkerung.

Bei 3,4% (9) der Patientinnen waren bei dieser früheren Laparotomie Veränderungen (Zysten) an den Ovarien festgestellt worden, bei 3,7% (10) waren die Ovarien hierbei unauffällig.

Eine prophylaktische Ovarektomie wird von den meisten Autoren ab einem Alter von 50 Jahren bzw. ab der Menopause bei jeder Hysterektomie und/oder einseitigen Ovarektomie befürwortet, beim untersuchten Krankengut hätten dann 4, bei einer prophylaktischen Ovarektomie generell ab dem 45. Lebensjahr 6 Ovarialkarzinome (2,2% der 268 Ovarialkarzinome) verhindert werden können; bei 3 dieser 6 Patientinnen waren die Ovarien zum Zeitpunkt der früheren gynäkologisch indizierten Laparotomie verändert (zystisch) und bei ebenfalls 3 Patientinnen waren die Ovarien unauffällig.
Somit kann vom Vorliegen früherer benigner Ovarialveränderungen nicht auf ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko geschlossen werden.

# Literaturverzeichnis

(1) ANNEGERS, J.F., W. O'FALLON and L.T. KURLAND: Exogenous Oestrogens and ovarian cancer. Lancet 1977 II, 869 - 870.

(2) ANNEGERS, J.F., H. STROM, D.G. DECKER, M.B. DOCKERTY and W.M. O'FALLON: Ovarian cancer: incidence and case - control study. Cancer 43, 723 - 729 (1979).

(3) ANTHONY, H.M.: Age-specific incidence of cancer of the endometrium, ovary and breast in the United Kingdom and the United States. Int. J. Epidemiol. 5, 231 - 236 (1976).

(4) ARMSTRONG, B. and R. DOLL: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int. J. Cancer 15, 617 - 631 (1975).

(5) ARTNER, J. und A. BECK: Die Ovarialcarcinome an der II. Universitäts-Frauenklinik Wien in den Jahren 1958 - 1967. Arch. Gynäk. 209, 175 - 201 (1970).

(5 A) BARBER, H.R.K.: Ovarian carcinoma. Etiology, diagnosis, and treatment. New York, Paris, Barcelona, Milan: Masson Publishing USA, Inc.: 1978.

(6) BENNINGTON, J.L., B.R. FERGUSON and S.L. HABER: Incidence and relative frequency of benign and malignant ovarian neoplasms. Obstet. Gynecol. 32, 627 - 632 (1968).

(7) BERAL, V., P. FRASER and C. CHILVERS: Does pregnancy protect against ovarian cancer?
Lancet 1978 I, 1083 - 1087.

(8) BERG, J.W. and S.M. BAYLOR: The epidemiologic pathology of ovarian cancer.
Hum. Path. 4, 537 - 547 (1973).

(9) BERGLEITER, R.: Endokrine Aspekte des Ovarialkarzinoms. I. Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen.
Zbl. Gynäkol. 100, 1000-1003 (1978).

(10) BERGLEITER, R., M.P. LIEDTKE und G. NEEF: Endokrine Aspekte des Ovarialkarzinoms. II. Biochemische und histochemische Untersuchungen.
Zbl. Gynäkol. 100, 1004 - 1007 (1978).

(11) BIEDERMANN, H.: Ovarialtumoren nach Hysterektomie.
Inaug. Diss. Tübingen 1979.

(12) BJARNASON, O.: Ovarian tumours in Iceland.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A) 233, 87 - 90 (1972).

(13) BOLANDGRAY, A., K.A. MAHALLATI and M.S.ARDEKANY: Early detection of ovarian malignancy by culdocentesis.
J. Reprod. Med. 9, 32 - 34 (1972).

(14) BOLIS, G., F. GRAMELLINI e L. MERLINI: Epidemiologia dei tumori epitheliali dell'ovaio (Casistica Clinica "L. Mangiagalli" 1955 - 1974).
Ann. Ostet. Ginec. Med. Perin. 98, 273 - 282 (1977).

(15) BUNDESMINISTER FÜR JUGEND, FAMILIE UND GESUNDHEIT: Daten des Gesundheitswesens, Ausgabe 1980. Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, Band 151. Stuttgart: Kohlhammer 1980.

(16) CASTANO-ALMENDRAL, A., O. KÄSER und E. HALBERSTADT: Das Ovarialkarzinom. Gynäkologe 3, 17 - 31 (1970).

(17) CHRIST, J.E. and E.C. LOTZE: The residual ovary syndrome. Obstet. Gynecol. 46, 551 - 556 (1975).

(18) CIMBER, H.: Beitrag zur Früherfassung des Ovarialkarzinoms mit einem neuen Douglas-Punktionsinstrument. Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 514 - 515 (1972).

(19) COUNSELLER, V.S., W. HUNT and F.H. HAIGLER: Carcinoma of the ovary following hysterectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 69, 538 - 546 (1955).

(20) DARMON, H., E. GOLDFARB, N. PATRI et C. BOGNEL: Résultats d'une série de ponctions du Douglas. Gynécologie 28, 347 - 350 (1977).

(21) DAY, T.G. and J.P. SMITH: Diagnosis and staging of ovarian carcinoma. Semin. Oncol. 2, 217 - 222 (1975).

(22) DOSHI, N. and H. TOBON: Primary clear cell carcinoma of the ovary. An analysis of 15 cases with review of the literature. Cancer 39, 2658 - 2664 (1977).

(23) EDINGTON, G.M.: Letter: Dietary Iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer. Lancet 1976 I, 1413 - 1414.

(24) EDITORIAL: Aetiological factors in ovarian cancer. Lancet 1977 II, 1062 - 1063.

(25) EDITORIAL: Epidemiology of ovarian cancer. Br. Med. J. 1978 I, 198.

(26) ENGELER, V.: Ovarialkarzinom. Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie Band 53. Basel, München: S. Karger.

(27) FATHALLA, M.F.: Factors in the causation and incidence of ovarian cancer. Obstet. Gynecol. Surv. 27, 751 - 768 (1972).

(28) FINE, G., H.D. CLARKE and R.C. HORN: Mesonephroma of the ovary. A clinical, morphological and histogenetic appraisal. Cancer 31, 398 - 410 (1973).

(29) FINSTERWALDER, E. und D. WAGNER-KOLB: Zum Problem des Ovarialkarzinoms nach vorausgegangenen gynäkologischen Operationen. Kasuistischer Beitrag mit besonderem Hinblick auf die Ovarialendometriose. Geburtsh. u. Frauenheilk. 35, 783 - 785 (1975).

(30) FISHER, R.I. and R.C. YOUNG: Advances in the staging and treatment of ovarian cancer. Cancer 39, 967 - 972 (1977).

(31) FORBES, A.P., J.R. LAKE and K.J. BLOCH: Clinical significance of antibodies to ovarian antigens; association with cancer of the genito-urinary tract.
Clin. Endocr. (Oxford) 23, 436 - 443 (1976).

(32) FOX, C.H.: Adnexal malignancy detected by cervical cytology.
Am. J. Obstet. Gynecol. 132,
148 - 150 (1978).

(33) FOX, H., K. AGRAWAL and F.A. LANGLEY: A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis.
Cancer 35, 231 - 241 (1975).

(34) FRAUMENI, J.F., G.W. GRUNDY, E.T. CREAGAN and R.B. EVERSON: Six families prone to ovarian cancer.
Cancer 36, 364 - 369 (1975).

(35) FRAUMENI, J.F., J.W. LLOYD, E.M. SMITH and J.K.WAGONER: Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women.
J. Natl. Cancer Inst. 42, 455 - 468 (1969).

(36) GAUSS, K.: Zur Früherkennung des Ovarialcarcinoms.
Inaug. Diss. Tübingen 1963.

(37) GENTIL, F. and A.C. JUNQUEIRA: Ovarian cancer.
Berlin: Springer 1968.

(38) McGOWAN, L. Peritoneal fluid profiles.
Natl. Cancer Inst. Monogr. 42,
75 - 79 (1975).

(39) McGOWAN, L., L. PARENT, W. LEDNAR and H.J. NORRIS: The woman at risk for developing ovarian cancer. Gynecol. oncol. 7, 325 - 344 (1979).

(40) GRABER, E.A.: Early diagnosis of ovarian cancer. Clin. Obstet. Gynecol. 12, 958 - 971 (1969).

(41) GRAHAM, J.B.: Characteristics of woman with various gynecologic cancers. Obstet. and Gynec. 23, 176 - 181 (1964).

(42) GRAHAM, J.B., R.M. GRAHAM and E.F. SCHUELLER: Preclinical detection of ovarian cancer. Cancer 17, 1414 (1964).

(43) GRAHAM, S., M. LEVIN and A.M. LILIENFELD: The socioeconomic distribution of cancer of various sites in Buffalo, N.Y., 1948 - 1952. Cancer 13, 180 - 191 (1960).

(44) DE GRANDI, P. und BRUN DEL RE: Der weibliche Genitalkrebs - Früherfassung in der Praxis. Krebsinformation Vol. 9, 3 - 4 (1974), herausgegeben von der Schweizerischen Krebsliga.

(45) GREENWALD, E.F.: Ovarian tumors. Clin. Obstet. Gynecol. 18, 61 - 86 (1975).

(46) HAMBSCH, K. und H.J. KLUGMANN: Ovarialgeschwülste. In: HAMBSCH, K.: Klinische Onkologie, Stuttgart: Gustav Fischer 1971.

(47) HART, W.R., M.C. USAR and H.J. NORRIS: Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. Cancer 31, 1031 - 1045 (1973).

(48) HAYES, H.M., jr. and J.L. YOUNG jr.: Epidemiologic features of canine ovarian neoplasms. Gynecol. Oncol. 6, 348 - 353 (1978).

(49) HELMBOLD, W. von: Sammelstatistik zur Prüfung auf Korrelationen zwischen dem weiblichen Genitalcarcinom und dem ABO- und Rhesus-System. Acta genet. 11 (Basel), 29-51 (1961).

(50) HELMLE, J.: Wandel der gynäkologischen Zytodiagnostik durch Intensivierung der Krebsfrüherkennung und Krebsvorsorge (Beobachtungszeitraum 1970 - 1975). Inaug. Diss. Tübingen 1978.

(51) HEYDEN, S.: Ovarialkarzinom. In: HEYDEN, S.: Klinische Epidemiologie des Krebses. Stuttgart: Thieme 1972.

(52) HOOVER, R., J.F. FRAUMENI jr. and L.A. GRAY sr.: Exogenous oestrogens and ovarian cancer (Letter). Lancet 1978 1, 325 - 326.

(53) HOOVER, R., L.A. GRAY and J.F. FRAUMENI: Stilboestrol (Diethylstilbestrol) and the risk of ovarian cancer. Lancet 1977 2, 533 - 534.

(54) HORVATH, T.J. und A.E. SCHINDLER: Ovarialmetastasen beim Mammakarzinom. Fortschr.Med. 95, 358 - 360 (1977).

(55) HYAMS, L. and E.L. WYNDER: Appendectomy and cancer risk. An epidemiological evaluation.
J. Chronic.Dis. 21, 391 - 415 (1968).

(56) JAMES, P.D.: Letter: Epidemiology of ovarian cancer.
Lancet 1974 I, 412.

(57) JAMES, P.D., C.W. TAYLOR and A.C. TEMPLETON: Ovarian tumors. In "Recent results in cancer research" vol. 41: "Tumours in a tropical country; a survey of Uganda 1964 - 1968" ed. by A.C. TEMPLETON.
Berlin: Springer 1973, S. 127 -131.

(58) KÄSER, O., V. FRIEDBERG, K.G. OBER, K. THOMSEN und J. ZANDER: Gynäkologie und Geburtshilfe. Band 3.
Stuttgart: Thieme 1972.

(59) JOLY, D.J., A.M. LILIENFELD, E.L. DIAMOND and I.D.J. BROSS: An epidemiologic study of the relationship of reproductive experience to cancer of the ovary.
Am. J. Epidemiol. 99, 190 -209 (1974).

(60) KEPP, R. und H.J. STAEMMLER: Lehrbuch der Gynäkologie. 12. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1977.

(61) KNAUF, S. and G.I. URBACH: The development of a double-antibody radioimmuno-assay for detecting ovarian tumor-associated antigen.
Am.J. Obstet. Gynecol. 131, 780 - 787 (1978).

(62) KOFLER, E.: Über die Häufigkeit vorheriger Hysterektomien und/oder unilateraler Ovarektomien bei Frauen mit malignen Ovarialtumoren.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32,
873 - 881 (1972).

(63) KOLSTAD, P. and J.C. BEECHAM: Epidemiology of ovarian neoplasia. In: de Watteville, H; et al., Ed.: Diagnosis and treatment of ovarian neoplastic alterations.
Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica 1975, 56 - 62.

(64) KOTTMEIER, H.L.: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in carcinoma of the uterus, vagina, and ovary.
(F.I.G.O.) S. 14 - 16.

(65) KROKOWSKI, E.: Neue Erkenntnisse zur kurativen Krebsbekämpfung.
Wien. med. Wschr. 129, 9 - 15 (1979).

(66) KRUMERMAN, M.S. and A. CHUNG: Squamous carcinoma arising in benign cystic teratoma of the ovary: A report of four cases an review of the literature.
Cancer 39, 1237 - 1242 (1977).

(67) KURMAN, R.J. and J.M. CRAIG: Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary.
Cancer 29, 1653 -1664 (1972).

(68) KURMAN, R.J. and H.J. NORRIS: Embryonal carcinoma of the ovary. A clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis.
Cancer 38, 2420 - 2433 (1976).

(69) KURMAN, R.J. and H.J. NORRIS: Endodermal sinus tumor of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases.
Cancer 38, 2404 - 2419 (1976).

(70) LAU, H.U., E. PETSCHELT, H. POEHLS, G. POLLEX, H.H. UNGER und V. ZEGENHAGEN: Zur Epidemiologie des Ovarialkarzinoms.
Arch. Geschwulstforsch. 47, 57 - 66 (1977).

(71) LI, F.P., J.F. FRAUMENI and N. DALAGER: Ovarian cancers in the young, epidemiologic observations.
Cancer 32, 969 - 972 (1973).

(72) LINGEMAN, C.H.: Etiology of cancer of the human ovary: A review.
J. Natl. Cancer Inst. 53, 1603 - 1618 (1974).

(73) MENCZER, J., M. MODAN, L. RANON and A. GOLAN: Possible role of mumps virus in the etiology of ovarian cancer.
Cancer 43, 1375 -1379 (1979).

(74) MILLER, A.B.: An overview of hormone-associated cancers.
Cancer Res. 38, 3985 - 3990 (1978).

(75) MITCHELL, M.S. and E.I. KOHORN: Cell-mediated immunity and blocking factor in ovarian carcinoma.
Obstet. and Gynec. 48, 590 - 597 (1976).

(76) MÖBIUS, W.: Die Frühdiagnose gynäkologischer Karzinome.
Dtsch. Ges.wesen 24, 918 - 921 (1969).

(77) MOSSETTI, C., C. CAMPAGNOLI ed V. GILLI: I tumori maligni dell'ovaio. Comportamento biologico ed epidemiologia.
Minerva ginec. 30, 1111 - 1122 (1978).

(78) MUIR, C.S. and J. NECTOUX: Ovarian cancer: some epidemiological features.
World Health Stat. Rep. 31, 51 - 61 (1978).

(79) NEWHOUSE, M.L., R.M. PEARSON, J.M. FULLERTON, E.A.M. BOESEN and H.S. SHANNON: A case control study of carcinoma of the ovary. Brit. J. prev. Med. 31, 148 - 153 (1977).

(80) OSBORNE, R.H. and F.V. De GEORGE: The ABO blood groups in neoplastic disease of the ovary. Amer. J. Hum. Genet. 15, 380 - 388 (1963).

(81) De PALO, G.M., R. DOCI, A. LUINI, F. MATTAVELLI, G.B. SPATTI e U. CONTI: Caratteristiche epidemiologico-cliniche e fattori prognostici del carcinoma ovarico. Ann. Ostet. Ginec. 98, 365 - 394 (1977).

(82) PANDA, U., P.K. PANDA, P.S. MANJREKAR and J.C. GUPTA: Solid neoplasms of the ovary. J. Indian Med. Assoc. 65, 226 - 230 (1975).

(83) PAPADAKI, L. and J.O. BEILBY: Ovarian cystadenofibroma: A consideration of the role of estrogen in its pathogenesis. Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 501 - 512 (1975).

(84) PARKER, R.T., C.H. PARKER and G.D. WILBANKS: Cancer of the ovary, survival studies based upon operative therapy, chemotherapy, and radiotherapy. Am.J. Obstet. Gynecol. 108, 878 - 888 (1970).

(85) PEARSE, W.H. and S.J. BEHRMAN: Carcinoma of the ovary. Obstet. and Gynec. 3, 32 - 45 (1954).

(86) PIVER, M.S., R.G. LOPEZ, F. XYNOS and J.J. BARLOW: The value of pre-therapy peritoneoscopy in localized ovarian cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 127, 288 - 290 (1977).

(87) POPKIN, D.R.: Early diagnosis of ovarian cancer. Can. Med. Assoc. J. 120, 1106 - 1108 (1979).

(88) RANDALL, C.L.: Ovarian conservation. In: Progress in Gynecology, Vol. IV; J.V. MEIGS and S.H. STURGIS. New York: Grune & Stratton 1963 pp 457 - 464.

(89) RANDALL, C.L., D.W. HALL and C.S. ARMENIA: Pathology in the preserved ovary after unilateral oophorectomy. Am. J. Obstet. Gynecol. 84, 1233 - 1241 (1962)

(90) RIEMANN, J.F.: Krebsdiagnostik und -früherkennung. Klinische Methoden. Fortschr. Med. 95, 515 - 519 (1977).

(91) ROSOL, M., L. STRNAD, V. HAVEL, J. ANDRYS und K. VACHA: Untersuchungen zum Inzidensanstieg der Endometrium- und Ovarialkarzinome in der CSSR während der Jahre 1960 - 1973. Zbl. Gynäk. 98, 175 - 182 (1976).

(92) RUSH, R.W. and B. BLOCH: The possibilities for early diagnosis of ovarian carcinoma (Editorial). S. Afr. Med. J. 54, 464 (1978).

(93) SACHS, H. und C. HASCHE: Epidemiologie des Korpus- und Ovarialcarcinoms sowie aller Malignome in der weiblichen Bevölkerung Hamburgs 1956 - 1958 und 1966 - 1968. Z. Krebsforsch. 81, 101 - 107 (1974).

(94) SCHAUDE, H.: Zytologische Entdeckung eines Ovarial-Karzinoms, Fallbericht. Zbl. Gynäkol. 101, 775 - 778 (1979).

(95) SCHENKER, J.G. and M. MAZZOR: Cancer of ovary in Israel (1966 - 1971).
Gynec. Oncol. 6, 397 - 410 (1978).

(96) SCHENKER, J.G., W.Z. POLISHUK and R. STEINITZ: An epidemiologic study of carcinoma of the ovary in Israel.
Israel J. Med. Sci. 4, 820 - 826 (1968).

(97) SCHMID, G.: Befunde bei Postmenopauseblutungen.
Inaug. Diss. Tübingen 1977.

(98) SCHRAGE, R.: Ergebnisse der Krebsfrüherkennung bei der Frau.
Dtsch. med. Wschr. 101, 774 - 779 (1976).

(99) SCHRAGE, R.: Probleme der heutigen Krebsfrüherkennung bei der Frau.
Fortschr. Med. 96, 1023 - 1026 (1978).

(100) SCHRAGE, R. und G. WEGERLE: Zur Diagnose des Korpuskarzinoms.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36, 114 - 121 (1976).

(101) SCHULTZE, H. und W. WEISE: Über die Häufigkeit, Symptomatologie und Therapie des Ovarialkarzinoms.
Zbl. Gynäk. 93, 1471 - 1480 (1971).

(102) SCHUPMANN, M.: Das Adenokarzinom der Cervix Uteri.
Inaug. Diss. Tübingen 1977.

(103) SCHWEPPE, K.W. und F.K. BELLER: Zur Frage der prophylaktischen Ovarektomie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 39,
1024 - 1032 (1979).

(104) SMITH, J.P. and T.G. DAY: Review of ovarian cancer at the University of Texas Systems Cancer Center, M.D. ANDERSON Hospital and Tumor Institute.
Am. J. Obstet. Gynecol. 135, 984 - 993 (1979).

(105) SOICHET, S.: Ethnic-related incidence of ovarian carcinoma in New York City.
Isr. J. Med. Sci. 14, 363 - 369 (1978).

(106) SOLOMON, H.J.: Ovarian carcinoma - The challenge (Editorial).
Med. J. Aust. 2, 241 (1978).

(107) SOMMERS, S.C. and M.E. LONG: Ovarian carcinoma: pathology, staging, grading, and prognosis.
Bull. N.Y. Acad. Med. 49, 858 - 869 (1973).

(108) SPECHTER, H.-J.: Frühdiagnose bei Ovarialtumoren.
Dtsch. med. Wschr. 94, 550 - 551 (1969).

(109) STADEL, B.V.: Dietary iodine and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer.
Lancet 1976 1, 890 - 891.

(110) STADEL, B.V.: Letter: The etiology and prevention of ovarian cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol. 123, 772 - 774 (1975).

(111) STEWART, H.L., L.J. DUNHAM, J. CASPER, H.F. DORN, L.B. THOMAS, J. H. EDCOMB and A. SYMEONIDIS: Epidemiology of cancers of uterine cervix and corpus,breast and ovary in Israel and New York City.
J. Natl. Cancer Inst. 37, 1 - 95 (1966).

(112) STIKSA, E.: Topical problems of early diagnosis of Ovarial Tumors.
Acta Univ. Carol. (Med) (Praha) 13, 235 -270 (1967).

(113) STINGL, A.: Statistischer Überblick über die bösartigen Ovarialgeschwülste an der Frauenabteilung des LKH Leoben in der Zeit vom 1.3.1947 bis 31.12.1968.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 1012 - 1018 (1970).

(114) STONE, M.L., A.B. WEINGOLD, S. SALL and B. SONNENBLICK: Factors affecting survival of patients with ovarian carcinoma.
Surg. Gynec. Obstet. 116, 351 - 360 (1963).

(115) SUDO, N., T. GOLDBERG and S. SALL: Ovarian malignancy subsequent to a Le Fort operation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124, 210 - 211 (1976).

(116) SVANBERG, L. and B. ASTEDT: Coagulative and fibrinolytic properties of ascitic fluid associated with ovarian tumors.
Cancer 35, 1382 - 1387 (1975).

(117) THOMAS, D.B.: Role of exogenous female hormones in altering the risk of benign and malignant neoplasms in humans.
Cancer Res. 38, 3991 - 4000 (1978).

(118) TIMM, J.: Ovarian carcinoma - A 10-years series from a provincial hospital.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 52, 103 - 108 (1973).

(119) TOSNER, J. und K. VACHA: Multiple Geschwülste bei Frauen mit Eierstockcarcinom (tschechisch mit engl. Zus.fass.).
Csl. Gynek. 44, 111 - 116 (1979).
Zit. aus Ber. ü. ges. Gyn. Bd. 114, 945.

(120) UICC (Union Internationale contre le cancer):
Cancer incidence in five continents.
Vol. II: Eds: R. DOLL, C. MUIR and J. WATERHOUSE.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1970.

(121) UICC:
Cancer incidence in five continents.
Vol. I: A technical report.
Eds: R. DOLL, P. PAYNE and J. WATERHOUSE.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966.

(122) UICC:
Ovar. In: UICC: TNM Klassifizierung der malignen Tumoren und allgemeine Regeln zur Anwendung des TNM - Systems,
2. Aufl. S. 65 - 67,
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976.

(123) ungenannter Autor: Possibility of immunodiagnosis in ovarian cancer.
Gynec. obstet. Invest. 9, 98 - 108 (1978).
Zit. aus Ber. ü. ges. Gyn. Bd. 114, 951.

(124) WAGENBICHLER, P., H. FRAUENDORFER und L. HAVELEC: Der Einfluß der Hysterektomie und der einseitigen Ovarektomie auf das Auftreten von Ovarialtumoren.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 882 - 890 (1972).

(125) WARTH, R.:
Zur Klinik und Pathologie gutartiger Ovarialtumoren.
Inaug. Diss. Tübingen 1978.

(126) WATERHOUSE, J., P. CORREA, C. MUIR et al.: Cancer in five continents, Vol. III. International Agency for Research in Cancer (IARC), Scientific puplication No 15, Lyon (1976).

(127) WEGERLE, G.: Die klinische Wertigkeit der Blutung nach der Menopause; Fragen zur Ätiologie des Korpuskarzinoms. Inaug. Diss. Tübingen 1975.

(128) WEISS, N.S. and A.S. PETERSON: Racial variation in the incidence of ovarian cancer in the United States. Am. J. Epidemiol. 107, 91 - 95 (1978).

(129) WEISS, N.S., T. HOMONCHUK and J.L. YOUNG jr.: Incidence of the histologic types of ovarian cancer: the U.S. Third National Cancer Survey, 1969 - 1971. Gynecol. Oncol. 5, 161 - 167 (1977).

(130) WEISS, N.S., J.L. YOUNG jr. and G.J. ROTH: Marital status and incidence of ovarian cancer: the U.S. Third National Cancer Survey, 1969 - 1971. J. Natl. Cancer Inst. 58, 913 - 915 (1977).

(131) WEST, R.O.: Epidemiologic study of malignancies of the ovaries. Cancer 19, 1001 - 1007 (1966).

(132) WHITELAW, R.G.: Pathology and the conserved ovary. J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp. 66, 413 - 416 (1956).

(133) WOLF, A., H. VAHRSON und HOSS: Bestimmung der Plasmaribonukleaseaktivität als diagnostisches Hilfsmittel zur Erfassung von Ovarialkarzinomen - Ergebnisse einer Doppelblindstudie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 39, 497 - 502 (1979).

(134) WOODRUFF, J.D.: The pathogenesis of ovarian neoplasia. Johns Hopkins Med. J. 144, 117 - 120 (1979).

(135) WYNDER, E.L.: Etiological and preventive aspects of human cancer. Prev. Med. 1, 300 - 334 (1972).

(136) WYNDER, E.L.: Letter: "Working groups" in cancer etiology. Cancer Res. 34, 1516 -1518 (1974).

(137) WYNDER, E.L.: Nutrition and cancer. Fed. Proc. 35, 1309 - 1315 (1976).

(138) WYNDER, E.L.: Preventive medicine. Introduction. Prev. Med. 1, 1 - 5 (1972).

(139) WYNDER, E.L. and G.B. GORI: Contribution of the environment to cancer incidence. An epidemiologic exercise. J. Natl. Cancer Inst. 58, 825 - 832 (1977).

(140) WYNDER, E.L., H. DODO and H.R. BARBER: Epidemiology of cancer of the ovary. Cancer 23, 352 - 370 (1969).

(141) YOUNG, R.C. and V.T. De VITA: Ovarian carcinoma: Clinical trials, prognostic factors, and criteria for response. In: "Cancer Therapy: Prognostic Factors and Criteria of Response". New York: M.J. Staquet, Raven Press 1975, pp 319 - 335.

(142) ZAJICEK, J.: Prevention of ovarian cystomas by inhibition of ovulation. A new concept. J. Reprod. Med. 20, 114 (1978).

(143) ZINSER, H.K.: Früherkennung und Früherfassung des gynäkologischen Karzinoms. Mkurse ärztl. Fortbild. 25, 413 - 416 (1975).

(144) ZUCCONI, G., G. PIERONI, R. BURATTI e I. NOCI: Epidemiologia del cancro dell'ovaio. Atti della Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia. Congresso di Firence, Aprile 1973.

Herrn Prof. Dr. R. S c h r a g e danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau E. W o l t m a n n für die sorgfältige Abschrift der Arbeit.

# L E B E N S L A U F

Am 28. September 1951 wurde ich, Reiner Bernd Wolfgang Schenk, als Sohn des Kurt Schenk und dessen Ehefrau Irmgard, geb. Trautmann in Grötzingen geboren. Ich bin verheiratet, habe einen Sohn und besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.

Vom 1. April 1958 bis zum 31. März 1962 besuchte ich die Volksschule in Stuttgart-Möhringen und vom 1. April 1962 an das Dillmann-Gymnasium in Stuttgart, wo ich am 18. Juni 1970 mein Abitur ablegte.

Vom 10. Oktober 1970 bis zum 31. März 1972 leistete ich Zivildienst.

An der Universität Stuttgart war ich vom Sommersemester 1972 bis zum Sommersemester 1974 für Chemie immatrikuliert. Im Wintersemester 1974/75 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Hohenheim und setzte das Studium im Wintersemester 1975/76 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen fort. Am 17. Oktober 1980 bestand ich dort die Ärztliche Prüfung, am 30. Oktober 1980 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Vom 15. April 1981 bis zum 30. April 1982 war ich als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Leonberg beschäftigt.